



**Nueva metodología para la  
síntesis de compuestos con esqueleto de  
7-azabicyclo[2.2.1]heptano:  
Síntesis de análogos de epibatidina**



**MEMORIA que para optar al grado de  
DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**presenta**

**ELENA GÓMEZ SÁNCHEZ**

**Madrid, 2008**

**D. José Luis Marco Contelles**, Profesor del Consejo Superior de Investigaciones Científicas en el Instituto de Química Orgánica General,

CERTIFICA:

Que la presente Memoria, titulada: **NUEVA METODOLOGÍA PARA LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS CON ESQUELETO DE 7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTANO. SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE EPIBATIDINA**, se ha realizado bajo su dirección, en el "Laboratorio de Radicales Libres" (IQOG, CSIC) por la Licenciada en Ciencias Químicas **Dña. Elena Gómez Sánchez**, y autoriza su presentación para ser calificada como Tesis Doctoral.

Madrid, 16 de Junio de 2008

Fdo. José Luis Marco Contelles



*A mi madre, que me enseñó a aprender.*

*A mi padre, que me enseñó a pensar.*

*A Jens, a mi familia.*





"La verdadera ciencia enseña, sobre todo,  
a dudar y a ser ignorante"

*Miguel de Unamuno*



En primer lugar, agradezco al prof. José Luis Marco haberme dado la oportunidad para realizar este trabajo en su laboratorio, así como su trato durante estos cinco años, y al Instituto Teófilo Hernando por su apoyo económico al principio de esta tesis con una beca predoctoral. Al CSIC, por una beca-contrato I3P, y a la UE por una beca predoctoral Marie-Curie para una estancia en el extranjero. A la dirección del IQOG, por darme permiso para realizar este trabajo en el centro. *Je voudrais remercier Prof. Jan Szymoniak pour m'avoir permis de réaliser une partie de cette thèse dans son laboratoire à Reims. I would also like to thank Prof. Vasella, for the useful discussions and his kindness.*

Hay muchas personas sin las cuales la elaboración de esta tesis hubiera sido más difícil, mucho más desagradable y, en algunos casos, imposible, y a las que tengo tanto que agradecer. Entre las primeras se encuentran los compañeros del IQOG y del CQO con los que he tenido el placer de compartir estos años: en especial, Miguel Ángel, Nacho, Beatriz, Lourdes y Mourad, que tanto se han preocupado por mí, me han comprendido y me han ayudado, gracias por vuestro apoyo incondicional, que espero poder corresponder durante mucho tiempo. Fede, Maite, Tatiana, Montse, Mercedes, Nadia, Juanfran, Isra, Juan Antonio, Elisa, Laura, David... os deseo mucha suerte en todo lo que os propongáis.

A los compañeros de Resonancia, Araceli, Maite, Pablo y Merche, y en especial a M<sup>a</sup> Luisa Jimeno, por acceder a realizar estudios de RMN sobre algunos de nuestros productos. A la secretaría y gerencia del IQOG, por estar siempre dispuestos a ayudar y por hacerlo de manera tan eficiente y con una sonrisa. A Joaquina y a Tico, por su trabajo, no suficientemente recompensado, que los que trabajamos en los laboratorios de este centro tanto valoramos y apreciamos.

A Elena García y Vanesa Domingo, gracias por apoyarme siempre, a pesar de lo difícil que ha sido; vuestro es mi tiempo a partir de ahora. A Barbara Lau, Gary Martin, Silvia Saludes, E. Metelli, N. Pivato, N. Fawadleh, C. Laroche, F. Pérez, E. Georgaki, J. Nieto y a todos los amigos que tengo cerca a pesar de la distancia.

*À tous ceux qui m'ont si bien accueillie à Reims et qui m'ont appris, non seulement le français, mais aussi une autre façon de travailler; je vous remercie pour votre patience et votre amabilité. Enfin, je voudrais aussi remercier tout spécialement le Dr. Jean-Luc Vasse pour l'aide, le soutien et la bonne humeur qu'il a dû m'apporter au quotidien.*

A S. Talianky, que no sólo me ha comprendido y apoyado, sino que me ha enseñado a ver con perspectiva. A G. Abellán, que estuvo a mi lado en lo peor de estos cinco años. A J. Chamón, por la ilusión que me ha contagiado, y a Marian, Marisa y Ruth, por enseñarme tanto.

A la Dra. M<sup>a</sup> Luz Quiroga, cuyo apoyo y ánimo tanto han supuesto para mí en los malos momentos, y al Prof. C. Álvarez Ibarra, de los cuales guardo un cariñoso recuerdo. Gracias por haberme dado la oportunidad de iniciarme en la investigación a vuestro lado.

*Meine Dank gilt ebenfalls die ganze Familie Pesch, dafür, dass Sie mich willkommen hießen, als wäre ich bereits ein Mitglied der Familie. To those who revised parts of this thesis, especially Dr. F. Badalassi. Thanks for your support in the hard times- you're great.*

Entre las personas sin cuyo apoyo esta tesis no estaría entre las manos del lector: en primer lugar, a mi familia, los que están y los que han marchado; todos están siempre a mi lado. Especialmente, a mi hermana Inés y a mi padrino Enrique.

A Elena Soriano, investigadora fuera de serie, y aún más excepcional persona. Gracias a ti he podido disfrutar de la escritura de esta tesis estos últimos meses, a pesar de lo duros que han sido. El trabajo contigo no parece trabajo, Indiana... Muchas gracias por todo, por apoyarme, por acompañarme en todo lo malo que ha habido, gracias por decidir dedicar tu tiempo a hacer los cálculos de este trabajo, por las discusiones sobre el tema...y gracias por tratarme como a una igual. Por aceptar cada idea, darle vueltas y trabajarla hasta hacerla lo que aquí expongo. Tu amistad es uno de los mejores resultados de esta tesis.

A Jens, mi familia: sin tu apoyo no hubiera sido capaz de acabar este trabajo. Gracias por estar a mi lado siempre, y por enseñarme a mirar hacia delante y ver el futuro.

Y, por último, a mis padres. Porque sin vosotros no hubiera salido adelante; todo lo bueno os lo debo a los dos. Siento haberos hecho pasar por estos cinco años y todos los sacrificios que han traído, que sólo merecen la pena si os podéis sentir orgullosos de este trabajo, y de en lo que yo me he convertido haciéndolo. No hubiera podido hacerlo sin vosotros a mi lado, siempre.

Los resultados presentados en esta Memoria han sido recogidos en las siguientes publicaciones:

***“Synthesis and transformations of alkyl N-(1-cyclohex-3-enyl)carbamates prepared from cyclohex-3-enecarboxylic acid via Curtius rearrangement”***, Gómez-Sánchez, E.; Marco-Contelles, J. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 1207-1219

***“Synthesis of 7-Azabicyclo[2.2.1]heptane Derivatives by Transformation of Tropinone”*** Gómez-Sánchez, E. and Marco-Contelles, J., *J. Heterocyclic Chemistry*, **2006**, 43, 1455-1459.

***“A New and Simple Synthetic Approach for the Synthesis of the 7-Aza-bicyclo[2.2.1]heptane Derivatives. Formal Total Synthesis of Epibatidine“***, Gómez-Sánchez, E.; Marco-Contelles, J., *Letters in Organic Chemistry*, **2006**, 3, 827-830.

***“Synthesis of 7-Azabicyclo[2.2.1]heptane and 2-Oxa-4-azabicyclo[3.3.1]non-3-ene Derivatives by Base-Promoted Heterocyclization of Alkyl N-(cis(trans)-3,trans(cis)-4-Dibromocyclohex-1-yl)carbamates or amides”***, Gómez-Sánchez, E.; Soriano, E.; Marco-Contelles J. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 8656-8670.

***”The Synthesis of Heterocyclic Analogues of Epibatidine via 7-Azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl Radical Intermediates. I. Intermolecular Reactions”***, Gómez-Sánchez, E.; Soriano, E.; Marco-Contelles, J., *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 6784-6792.

***”Synthesis of N-Arylmethyl-, N-Aryl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane Derivatives, and Conformationally Constrained Epibatidine Analogues”***, Gómez-Sánchez, E.; Soriano, E.; Álvarez-Pérez, M.; Jimeno, M.L.; Marco-Contelles, J., enviado para su publicación.

***”Mechanistic Analysis of Some Relevant Reactions Towards the Synthesis of 7-Azabicyclo[2.2.1]heptane Derivatives, and Epibatidine Analogues”*** Soriano, E.; Gómez-Sánchez, E.; Marco-Contelles, J., enviado para su publicación.



## LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

°	Grados
Å	Angstrom
ac.	Acuoso/a
Ac	Acetil
nAChRs	Receptores nicotínicos de acetilcolina
Ac <sub>2</sub> O	Anhídrido acético
AcOEt	Acetato de etilo
AIBN	Azobisisobutironitrilo
anh.	Anhidro/a
ax	Axial
Bn	Bencil
Boc	<i>t</i> -Butoxicarbonilo
<sup>t</sup> BuOH	<i>t</i> -Butanol
<sup>t</sup> BuOK	<i>t</i> -Butóxido potásico
<sup>t</sup> BuNC	<i>t</i> -Butilisonitrilo
Bz	Benzoilo
cat.	Catalítico
CCF	Cromatografía en capa fina
COSY	Espectro de correlación <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H ( <i>Correlation Spectroscopy</i> )
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Δ	Calor
Δ(E,H,G,S)	Diferencia de energía electrónica, entalpía, energía libre o entropía entre dos puntos estacionarios
ΔG <sup>‡</sup>	Energía libre de activación
disol.	Disolución
DCM	Diclorometano
DEAD	Dietilazocarboxilato
DFT	Teoría de Funcional de la Densidad ( <i>Density Functional Theory</i> )
DLP	Peróxido de dilauroilo
DMAP	4-( <i>N,N</i> -dimetilamino)piridina
DMF	<i>N,N'</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
ec	Ecuatorial
EM	Espectrometría de Masas
Et <sub>2</sub> O	Éter dietílico



equiv.	Equivalente
GC/MS	Cromatografía de gases-espectroscopía de masas
GP	Grupo protector
GS	Grupo saliente
h	Horas
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple-Bond Correlation</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
IR	Espectroscopía de infrarrojo
LDA	Di( <i>i</i> -propil)amiduro de litio
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
MCPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
NBO	<i>Natural Bond Orbital</i>
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
NPA	<i>Natural Population Analysis</i>
NOE	Efecto nuclear Overhauser
PES	<i>Potencial Energy Surface</i>
PF	Punto de fusión
pyr	Piridina
QSAR	Relación Cuantitativa Estructura-Actividad
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
Rto.	Rendimiento
SAR	Relación Estructura-Actividad
sat.	Saturado/a
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Sistema nervioso periférico
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsililo
TMSI	Trimetilsilazida
Ts	<i>para</i> -Toluensulfonil
<i>p</i> -Tol	<i>para</i> -Tolilo
Z	Benciloxicarbonil

<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	3
I.A. <i>Epibatidina, producto natural de especial interés biológico</i>	3
I.A.1. El descubrimiento de epibatidina	3
I.A.2. Bases farmacológicas de la acción de epibatidina	5
I.A.3. Análogos sintéticos de epibatidina	9
I.A.3.a. Agonistas de los nAChRs en evaluación clínica	18
I.A.4. Definición del farmacóforo del receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$ y estudios computacionales	19
I.B. <i>Aproximaciones sintéticas al esqueleto de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano. Precedentes en la síntesis de epibatidina y análogos</i>	22
I.B.1. Sustitución nucleófila intramolecular en ciclohexanoderivados	23
I.B.2. Estrategia 'reacción Diels-Alder'	28
I.B.3. Estrategia basada en el reordenamiento de Favorskii en derivados de tropinona	32
I.B.4. Estrategias basadas en la ciclación de derivados de pirrolidina 1,3-disustituidos	33
<b>II. OBJETIVOS Y METODOLOGÍA</b>	39
<b>III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b>	42
III.A. <i>Síntesis de ciclohexenos nitrogenados</i>	42
III.A.1. Síntesis de <i>N</i> -carbonilderivados	42
III.A.1.a. Carbamatos. Reordenamiento de Curtius	42
III.A.1.b. Amidas y sulfonamida	43
III.A.1.b.i. Reordenamiento de Curtius	43
III.A.1.b.ii. Acilación	47
III.A.2. Síntesis de aminas. Alquilación de carbamatos	48
III.B. <i>Activación del doble enlace</i>	50
III.B.1. Iodación	50
III.B.2. Bromación de los precursores nitrogenados	52
III.B.2.a. Bromación de carbamatos, amidas y sulfonamida	52
III.B.2.b. Bromación de aminas	54

III.B.2.c.	Determinación de la configuración relativa de los dibromoderivados obtenidos.....	55
III.B.2.d.	Diastereoselectividad de la reacción de bromación.....	59
III.B.2.e.	Estudio computacional del mecanismo de la bromación en presencia de Br <sub>3</sub> <sup>-</sup> .....	62
III.B.2.f.	Regioselectividad de la reacción de bromación.....	65
III.B.3.	Otros intentos de activación del doble enlace.....	67
III.C.	<i>Ciclación de los precursores bromados</i> .....	69
III.C.1.	Sustitución nucleófila intramolecular de los derivados 1,3- <i>trans</i> -dibromados.....	69
III.C.2.	Sustitución nucleófila intramolecular de los derivados 1,4- <i>cis</i> -dibromados.....	75
III.C.3.	Mecanismo de la reacción de heterociclación.....	82
III.C.3.a.	Mecanismo de la reacción de heterociclación del <i>t</i> -butilcarbamato 1,4- <i>trans</i> <b>100</b> .....	82
III.C.3.b.	Mecanismo de la reacción de heterociclación del <i>t</i> -butilcarbamato 1,4- <i>cis</i> <b>99</b> .....	86
III.C.3.c.	Mecanismo de la reacción de heterociclación del bencilcarbamato 1,4- <i>cis</i> <b>101</b> .....	88
III.C.3.d.	Mecanismo de la obtención del bromuro vinílico <b>163</b> a partir de la oxazina <b>159</b> .....	89
III.C.4.	Sustitución nucleófila intramolecular de aminas 1,4- <i>cis</i> -dibromadas.....	90
III.D.	<i>Reactividad de derivados de exo-2-bromo-7-azabicyclo[2.2.1]heptano...</i>	93
III.D.1.	Sustitución nucleófila.....	93
III.D.1.a.	Reacción de azidación.....	94
III.D.1.a.i.	Análisis computacional de la sustitución nucleófila en derivados de 2- <i>exo</i> -bromo-7-azabicyclo[2.2.1]heptano.....	95
III.D.1.a.ii.	Síntesis del triazol <b>181</b> .....	98
III.D.2.	Reactividad del radical 7-aza-2-bicyclo[2.2.1]heptilo: Reacciones intermoleculares.....	100
III.D.2.a.	Azidación radicalica.....	100
III.D.2.b.	Cianación radicalica.....	101
III.D.2.b.i.	Mecanismo de la cianación radicalica.....	105

---

III.D.2.b.ii. Síntesis del tetrazol <b>193</b> y el oxadiazol <b>195</b> .....	115
III.D.2.c. Adición a acrilonitrilo y síntesis del tetrazol <b>202</b> .....	116
III.D.2.d. Adición a aliltributilestaño.....	117
<i>III.E. Ciclación radicalica intramolecular: Síntesis de análogos conformationalmente restringidos</i> .....	119
III.E.1. Reacción radicalica intramolecular del carbamato azabíclico <b>141</b> .....	121
III.E.2. Reacción radicalica intramolecular de las amidas azabíclicas <b>146</b> y <b>147</b> .....	122
III.E.3. Análisis computacional de la adición radicalica intramolecular en los precursores radicalicos <b>141</b> , <b>146</b> y <b>147</b> .....	123
III.E.4. Reacción radicalica intramolecular de la amina <b>122</b> .....	131
III.E.5. Reacción radicalica intramolecular de la sulfonamida <b>148</b> .....	134
<b>IV. CONCLUSIONES</b> .....	141
<b>V. EXPERIMENTAL</b> .....	145
<b>VI. ANEXOS</b> .....	201



## **I. INTRODUCCIÓN**



## I.A. EPIBATIDINA, PRODUCTO NATURAL DE ESPECIAL INTERÉS BIOLÓGICO

### I.A.1. El descubrimiento de epibatidina

Hasta el aislamiento en los años 70, y posterior elucidación estructural en 1992 de epibatidina (figura 1), no se conocía ninguna sustancia natural con el esqueleto de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano.<sup>1</sup> El interés hasta la fecha por este motivo estructural y funcional era puramente académico, y las rutas sintéticas disponibles eran más bien escasas.<sup>2</sup> El descubrimiento de epibatidina, sin embargo, supuso la aparición, en sólo unos años, de diferentes aproximaciones sintéticas para este esqueleto heterobíciclico.<sup>1</sup>

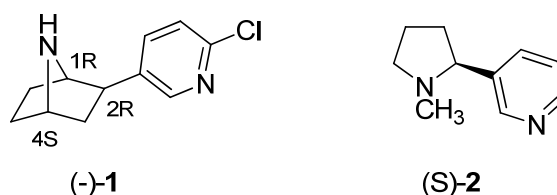


Figura 1. (-)Epibatidina [(-)-1], enantiómero natural, y (S)-nicotina [(S)-2].

Cuando en 1974<sup>3</sup> se aislaron las primeras muestras de epibatidina, el interés por este compuesto se limitó en un primer momento al hallazgo de un opiáceo potente. Contenida en extractos de la piel de ciertas poblaciones de la rana ecuatoriana *Epipedobates tricolor*, los estudios preliminares de su actividad mostraron una potente reacción en la prueba de actividad opioide ‘Straub-tail’<sup>4,5</sup> (tabla 1). Ni, como se revelaría más adelante, se trataba de un opiáceo, ni su mecanismo de acción era siquiera semejante.

La baja concentración del entonces desconocido alcaloide en estos extractos, y su aleatoria aparición en función de la población de ranas de donde se obtuvieran, hizo que pasase algún tiempo hasta que el alcaloide pudiera ser aislado en cantidades suficientes para ser analizado en profundidad. Mientras, se propuso un origen trófico para este compuesto, que no se había encontrado en extractos de ranas criadas en cautividad. Así se acepta comúnmente para los alcaloides de las ranas de la familia *Dendrobatidae*, al

<sup>1</sup> Chen, Z. y Trudell, M.L. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1179.

<sup>2</sup> Broka, C. A., *Med. Chem. Res.* **1994**, 4, 449.

<sup>3</sup> Daly, J.W.; Garraffo, H.M.; Spande, T.F.; Decker, M.W.; Sullivan, J.P. y Williams, M., *Nat. Prod. Rep.*, **2000**, 17, 131.

<sup>4</sup> Traynor, J.R. *Brit. J. Anaesth.* **1998**, 81, 69.

<sup>5</sup> Daly, J.W., *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 445.



haber sido algunos de ellos detectados en artrópodos. Éstos podrían, a su vez, estar recibiendo a través de alguna de las plantas que conforman su dieta.

El interés por este alcaloide se despertó definitivamente al determinarse que su actividad analgésica era 120 veces más potente que la de nicotina (figura 1),<sup>6</sup> siendo de acción más duradera que ésta, y entre 200 y 500<sup>5</sup> más potente que la de morfina (tabla 1). En contra de lo esperado, su mecanismo de acción no es opioide, como demostró que su efecto no se viera significativamente reducido por naloxona, un antagonista general del receptor opioide, pero sí por mecamilamina, un bloqueante de los receptores neuronales nicotínicos de acetilcolina (nAChRs).<sup>7</sup> Aún más si cabe interesó al entorno científico, tanto académico como industrial, su carencia de efectos adictivos, al contrario que analgésicos opiáceos como la morfina. Aún en la actualidad existe un vacío farmacológico en el tratamiento del dolor crónico, cuyos pacientes siguen siendo tratados con morfina a pesar de la adicción que genera y sus efectos secundarios. Sólo en EEUU, entre 30 y 40 millones de personas sufren dolor moderado o severo que no puede ser controlado con los analgésicos típicos.<sup>8</sup>

Tabla 1. *Comparación de la actividad de morfina y epibatidina*

	<i>Dosis con efecto marcado en la prueba Straub-tail (mg/kg)</i>	<i>Analgesia en el test de la placa caliente, ED<sub>50</sub> (mg/kg)</i>
<b>Morfina</b>	10	1
<b>Epibatidina</b>	0.020	0.005

Gracias al desarrollo de la resonancia magnética nuclear, en 1992 se estableció la estructura de epibatidina,<sup>9</sup> que guarda cierta semejanza con la de nicotina (figura 1). Ello desencadenó la aparición de nueve síntesis totales en tan sólo los dos años siguientes. Con este nuevo material se asignó la configuración absoluta del isómero natural, y el mecanismo de acción del alcaloide en los nAChRs. Esta alta actividad biológica no viene, sin embargo, acompañada de selectividad frente a los diferentes subtipos de nAChRs, lo cual limita la utilidad terapéutica de epibatidina como

<sup>6</sup> Glennon, R.A. *Prog. Med. Chem.* **2004**, 42, 55.

<sup>7</sup> Qian, C.; Li, T.; Shen, T.Y.; Libertine-Garahan, L.; Eckman, J.; Biftu, T.; Ip, S. *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, 250, R13.

<sup>8</sup> Shu, Y.-Z. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 1053.

<sup>9</sup> Spande, T.F.; Garraffo, H.M.; Edwards, M.W.; Yeh, H.J.C.; Pannell, L.; M. Daly, J.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 3475.

analgésico debido a la sutil diferencia entre la dosis analgésica eficaz y daños irreversibles en ratones. Sin embargo, su selectividad por los nAChRs frente a otro tipo de receptores, como muscarínicos y dopaminérgicos D1 y D2, entre otros,<sup>10</sup> la han convertido en una herramienta fundamental en estudios farmacológicos.

El papel de la síntesis orgánica en la resolución de este problema es, por tanto, doble. Por un lado, proveer de cantidades suficientes para el estudio farmacológico de esta sustancia, dada las complicaciones inherentes al aislamiento del alcaloide de su origen natural. Ni su presencia en una población de ranas dada es predecible, ni en el mejor de los casos la extracción de la piel de las ranas (750 ejemplares para aislar ~1 mg de producto<sup>5</sup>) conduce a cantidades suficientes para un estudio exhaustivo del compuesto. A esto que hay que sumar, además, la retirada de los permisos de recolección de ejemplares de estas especies por parte de ciertos gobiernos sudamericanos.

Por otro lado, mientras la acción analgésica de epibatidina es muy marcada<sup>5</sup> a unos 0.01  $\mu\text{mol/kg}$ , estas dosis sólo son ligeramente superiores a las tóxicas, produciendo convulsiones y muerte. La síntesis de análogos de epibatidina es, por ello, en este caso una herramienta indispensable para la optimización del farmacóforo nicotínico, aprovechando así los efectos analgésicos de epibatidina y pudiendo llegar a identificar los elementos estructurales responsables de su actividad y a regular su toxicidad gracias a estudios de estructura-actividad.

#### ***1.A.2. Bases farmacológicas de la acción de epibatidina.***

El efecto analgésico de epibatidina se ejerce a nivel de los nAChRs. Estos receptores de membrana son canales iónicos activados por ligando, permeables a iones  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ , y formados por cinco subunidades (figura 2). Se han identificado hasta 17 tipos diferentes de subunidades ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ), de algunas de las cuales existen diversos isomorfos ( $\alpha 1$ – $\alpha 10$ ,  $\beta 1$ – $\beta 4$ ), y cuyas diferentes combinaciones dan lugar a los diferentes receptores nicotínicos musculares y neuronales, cada uno con una estequiometría característica aunque aún<sup>11</sup> no completamente definida. La diferente combinación de estas subunidades dota a los receptores de diferente permeabilidad frente a cationes y cinética de activación, entre otras características.

---

<sup>10</sup> Szántay, C.; Kardos-Balogh, Z. y Szántay, C. Jr. en *The alkaloids*; Academic Press, Inc., 1995, vol. 46, p. 795.

<sup>11</sup> Romanelli, M.N.; Gratteri, P.; Guandalini, L.; Martini, E.; Bonaccini, C.; Gualtieri, F. *ChemMedChem* **2007**, 2, 746.

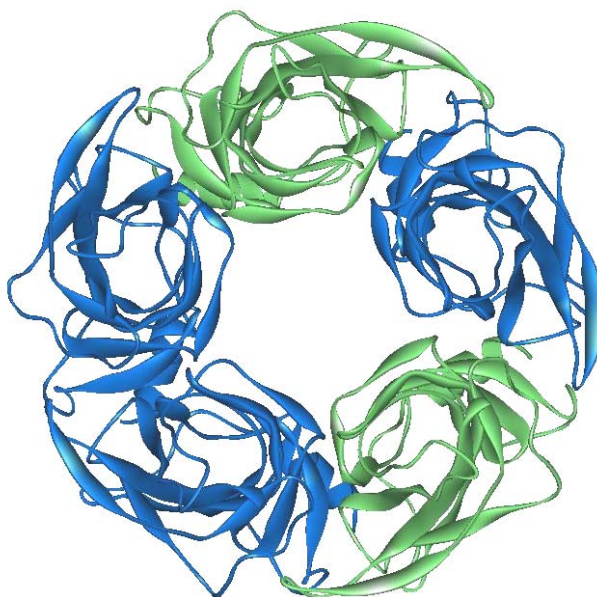


Figura 2. Estructura del receptor  $\alpha 4\beta 2$  obtenida por modelado por homología (código pdb 1OLE<sup>12</sup>); las diferentes subunidades vienen indicadas por diferentes colores. (subunidades  $\alpha$ : verde; subunidades  $\beta$ : azul).

La gran heterogeneidad de estos receptores hace difícil su estudio, ya de por sí complejo por su distribución tanto a nivel del sistema nervioso central (SNC) como periférico (SNP), así como en tejido muscular. Más del 90% de los receptores nicotínicos del SNC contiene las subunidades  $\alpha 4$  y  $\beta 2$ , generalmente en proporción 2:3,<sup>13</sup> siendo los receptores formados por cinco subunidades  $\alpha 7$  los siguientes en orden de distribución, mientras que las subunidades más abundantes en los receptores nicotínicos del SNP son  $\alpha 3$  y  $\beta 3$ .<sup>11</sup>

La función principal de los nAChRs en tejido cerebral parece ser la liberación de neurotransmisores,<sup>11</sup> mediada a través de una señal de calcio<sup>14</sup>, estando implicados, entre otros, en procesos cognitivos,<sup>15</sup> así como en procesos neurodegenerativos y los relacionados con la adicción. En el SNP, los nAChRs se encargan de mediar la transmisión sináptica en los ganglios del sistema nervioso autónomo. Por último, los

---

<sup>12</sup> Le Novere, N.; Grutter, T.; Changeaux, J.P.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, 99, 3210.

<sup>13</sup> Recientemente se ha identificado diferentes estequiometrías para este subtipo de receptores nAChRs: Nelson, M.E.; Kuryatov, A.; Choi, C.H.; Zhou, Y.; Lindstrom, J. *Mol. Pharmacol.* **2003**, 63, 332.

<sup>14</sup> Dani, J.A.; De Biasi, M.; Liang, Y.; Peterson, J.; Zhang, L.; Zhang, T.; Zhou, F.M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 1837.

<sup>15</sup> Liang, F.; Navarro, H.A.; Abraham, P.; Kotian, P.; Ding, Y.-S.; Fowler, J.; Volkow, N.; Kuhar, M.J.; Carroll, F.I. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 2293.

nAChRs del tejido muscular son los responsables de la contracción del músculo esquelético.

A pesar de que el papel concreto de cada subtipo aún no está completamente establecido, la evidencia sugiere que los receptores que contienen subunidades  $\alpha 4\beta 2$ <sup>16</sup> están implicados tanto en procesos cognitivos (atención, aprendizaje, memoria), adicción, y liberación de neurotransmisores, como en los efectos antinociceptivos de los agonistas nicotínicos.<sup>17</sup> Es por ello el subtipo de receptor que más atención ha merecido. Otras funciones en las que se ha observado la implicación de ciertos receptores son la transmisión ganglional (receptores formados por subunidades  $\alpha 3$  y  $\beta 3$ ), la neuroprotección del sistema dopaminérgico y la nocicepción (receptores formados por subunidades  $\alpha 4$ ).<sup>11</sup> Los receptores neuronales compuestos por subunidades  $\alpha 7$ , por su parte, parecen estar implicados en procesos de neuroprotección y en la liberación del neurotransmisor glutamato.<sup>18</sup>

El estudio de los nAChRs como diana terapéutica tiene varios frentes,<sup>19</sup> en estrecha relación con los procesos, patológicos o no, en los que estos receptores están implicados. Se ha comprobado que la disminución del número de receptores nicotínicos es un proceso general en el envejecimiento,<sup>11</sup> y una actividad colinérgica reducida y la falta o mal funcionamiento de los nAChRs han sido identificados como características comunes en las enfermedades de Parkinson y Alzheimer.<sup>20</sup> Muchos autores coinciden al indicar que actuando sobre los nAChRs se podría aumentar la liberación de neurotransmisores, y con ello paliar los efectos de ambas enfermedades. En concreto, existe una correlación negativa entre el tabaquismo y la incidencia de la enfermedad de Parkinson.<sup>21</sup> También existe evidencia de la implicación de los nAChRs en patologías como la esquizofrenia, epilepsia<sup>22</sup>, síndrome de Tourette, ansiedad, depresión, la adicción a nicotina y psicosis,<sup>6</sup> por lo cual estos receptores están siendo intensamente investigados con el objeto de identificar los mecanismos que dan lugar a estos trastornos y el modo de actuar sobre ellos.

---

<sup>16</sup> Dart, M.J.; Wasicak, J.T.; Ryther, K.B.; Schrimpf, M.R.; Kim, K.H.; Anderson, D.J.; Sullivan, J.P.; Meyer, M.D. *Pharm. Acta Helv.* **2000**, *74*, 115.

<sup>17</sup> Marubio, L. M.; del Mar Arroyo-Jiménez, M.; Cordero-Erausquin, M.; Lena, C.; Le Novère, N.; de Kerchove d'Exaerde, A.; Huchet, M.; Damaj, M. I.; Changeux, J.-P. *Nature* **1999**, *398*, 8085.

<sup>18</sup> Holladay, M.W.; Dart, M.J.; Lynch, J.K. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 4169.

<sup>19</sup> Newhouse, P.A.; Kelton, M. *Pharm. Acta Helv.* **2000**, *74*, 91.

<sup>20</sup> Broad, L.M.; Zwart, R.; Pearson, K.H.; Lee, M.M. Wallace, L.; McPhie, G.I.; Emkey, R.; Hollinshead, S.P.; Dell, C.P.; Baker, S.R.; Sher, E. *J. Pharm. Exp. Ther.* **2006**, *318*, 1108.

<sup>21</sup> Romanelli, M.N.; Gualtieri, F. *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 393.

<sup>22</sup> Hogg, R.C.; Bertrand, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1859.

Entre todas las potenciales aplicaciones terapéuticas de los que ya se ha dado por denominar 'fármacos nicotínicos', la más prometedora es<sup>11</sup> el control del dolor. Aunque se conoce la actividad analgésica de nicotina desde los años 30 del pasado siglo,<sup>18</sup> el estudio de los nAChR como diana terapéutica para la analgesia ha experimentado un aumento desde el descubrimiento de epibatidina, en su día el agonista nicotínico más potente conocido, y que, como se ha comentado, se convirtió en una valiosa herramienta farmacológica para el estudio de los nAChRs por su gran selectividad por este tipo de receptores.<sup>7</sup>

La utilidad de epibatidina como analgésico está seriamente comprometida por sus graves efectos secundarios, tales como la hipertensión, convulsiones, y depresión respiratoria,<sup>18</sup> que conducen finalmente a la muerte del animal de experimentación a dosis no mucho mayores de las que dan lugar al efecto antinociceptivo.<sup>4</sup> Estos efectos secundarios tienen su origen en la misma característica que hace de epibatidina una potente herramienta farmacológica, es decir, su baja selectividad por los diferentes subtipos de receptores nicotínicos. Mientras que su capacidad antinociceptiva parece provenir de su interacción con los receptores  $\alpha 4\beta 2$ ,<sup>18</sup> su actuación sobre los receptores con el agrupamiento  $\alpha 3\beta 4$ , ampliamente distribuidos en el sistema autónomo, parecen ser los responsables de los efectos gastrointestinales y cardiovasculares adversos.<sup>23</sup> El diseño de nuevos agonistas, que mantengan la actividad analgésica de epibatidina, pero con una mayor selectividad por los diferentes subtipos de receptores, es en la actualidad objeto de múltiples estudios, y puesto que también se atribuyen al receptor  $\alpha 4\beta 2$  los efectos positivos en la cognición de ligandos como nicotina, se ha convertido en el subtipo más ampliamente estudiado en la búsqueda de un ligando selectivo,<sup>16</sup> así como en cuanto a relaciones estructura-actividad SAR y QSAR.<sup>24</sup>

El estudio de los nAChRs es muy complejo. Al amplio número de subunidades y por tanto de subtipos que existen y su amplia distribución en diferentes tejidos se une la dificultad de encontrar compuestos selectivos de cada subtipo, y la ausencia de datos sobre el centro activo de los nAChRs, debido a que su estructura cristalina no ha sido aún resuelta. En los últimos años se posee, sin embargo, cierta información del lugar de unión de los ligandos, por la homología parcial del dominio extracelular de los nAChRs

---

<sup>23</sup> Sullivan, J. P.; Bannon, A. W. *CNS Drug Rev.* **1996**, 2, 21.

<sup>24</sup> Nicolotti, O.; Pellegrini-Calace, M.; Altomare, C.; Carrieri, A.; Carotti, A.; Sanz, F. *Curr. Med. Chem.* **2002**, 9, 1.

con la proteína AChBP (*Acetylcholine Binding Protein*),<sup>25</sup> no sólo secuencial sino además funcionalmente relacionada con el receptor nicotínico, y a partir de la cual se han construido modelos del receptor  $\alpha 4\beta 2$ .<sup>11</sup> Por último, el estudio de los nAChRs se complica por los diferentes estados (activo, reposo y desensibilizado) en que éstos se pueden encontrar. Cada ligando, ya sea agonista, antagonista o modulador alostérico, puede tener perfiles de interacción diferentes con cada estado, para un receptor dado,<sup>18</sup> pudiendo existir un farmacóforo diferente para cada una de estas interacciones.

La falta de agonistas selectivos de cada tipo de receptor, entre todas las posibles combinaciones existentes de nAChRs naturales, es sin duda el caballo de batalla de la investigación en torno a estos receptores. La síntesis de nuevos agonistas de los nAChRs como diana terapéutica de los diferentes procesos patológicos mencionados anteriormente, va proveyendo de manera indirecta a los farmacólogos de mejores herramientas para el estudio de estos receptores. Estos nuevos productos ayudan a reevaluar los modelos del farmacóforo y los modelos tridimensionales del centro activo desarrollados mediante técnicas de 3D-QSAR.

### ***1.A.3. Análogos sintéticos de epibatidina***

Con el objeto de obtener conclusiones sobre los efectos de los diferentes elementos estructurales de los distintos análogos sintéticos en la afinidad y selectividad frente a los subtipos más relevantes de nAChRs, Carroll<sup>26</sup> recopiló los diferentes estudios de SAR en compuestos que presentaban una única modificación con respecto a la estructura de epibatidina. Su clasificación sigue siendo de aplicación general a todos los análogos de epibatidina, y por simplicidad es la que se adopta a continuación. La siguiente recopilación de análogos de epibatidina, que no pretende ser exhaustiva, sí aspira a dar una visión amplia de buena parte de los análogos sintéticos más interesantes de epibatidina, siguiendo un criterio de máxima diversidad estructural que pueda ser de utilidad para identificar las modificaciones más interesantes. En general, sólo se han incluido agonistas del receptor nicotínico, haciendo hincapié en los estudios sobre el receptor  $\alpha 4\beta 2$ , por las razones arriba expuestas. Cabe destacar que, dada la alta afinidad de epibatidina, se ha afirmado que cambios estructurales que supongan un descenso de

---

<sup>25</sup> Smit, A.B.; Syed, N.I.; Schaap, D.; van Minnen, J.; Klumperman, J.; Kits, K.S.; Lodder, H.; van der Schors, R.C.; van Elk, R.; Sorgedragger, B.; Brejc, K.; Sixma, T.K.; Geraerts, W.P.M. *Nature* **2001**, *411*, 261.

<sup>26</sup> Carroll, F.I.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004** *14*, 1889.

la misma de hasta dos órdenes de magnitud con respecto a ésta aún son capaces de dar lugar a nuevos agentes con elevada afinidad.<sup>6</sup>

En contraste con el caso de nicotina, cuyos enantiómeros muestran diferencias en cuanto a su actividad farmacológica, los enantiómeros de epibatidina muestran un comportamiento similar<sup>27</sup> en cuanto a afinidad, función y farmacología *in vivo* frente a diferentes nAChRs.<sup>28</sup> Esta nula *influencia de la estereoquímica* sobre la actividad farmacológica de epibatidina no siempre es extrapolable a sus análogos sintéticos, como ocurre, por ejemplo, con la *N*-metil epibatidina. La *configuración relativa en C2* del biciclo es, sin embargo, crucial, ya que el isómero *endo* de epibatidina, aunque mantiene cierta afinidad por el receptor nicotínico, no presenta ninguna actividad antinociceptiva.<sup>29</sup>

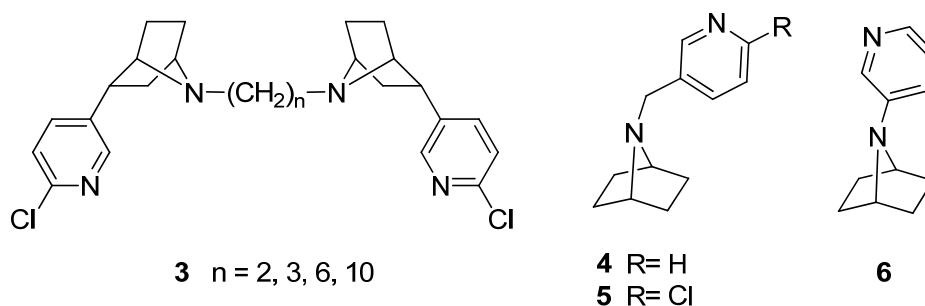


Figura 3.

Por otro lado, es bien sabido que la *sustitución sobre el nitrógeno azabíclico* con grupos alquilo de volumen estérico creciente tiene un efecto negativo sobre la afinidad, observándose una disminución de la misma al aumentar la longitud de la cadena desde un sustituyente metilo a uno etilo, quedando así probablemente localizada una región de impedimento estérico en el receptor. De hecho, los ligandos bivalentes de estructura **3** (figura 3), diseñados por Kozikowski,<sup>30</sup> muestran una pérdida de afinidad de al menos tres órdenes de magnitud con respecto a epibatidina, sin suponer ninguna ventaja en cuanto a selectividad entre los receptores  $\alpha 4\beta 2$  y  $\alpha 3\beta 4$ , que en este caso fue similar a la de epibatidina.

<sup>27</sup> Damaj, M.I.; Creasy, K.R.; Grove, A.D.; Rosecrans, J.A.; Martin, B.R. *Brain Res.* **1994**, 664, 34.

<sup>28</sup> Badio, B.; Shi, D.; Garraffo, M.; Daly, J. W. *Drug Dev. Res.* **1995**, 36, 46.

<sup>29</sup> Li, T.; Qian, C.; Eckman, J.; Huang, D.F.; Shen, T.Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2759.

<sup>30</sup> Wei, Z.-L.; Xiao, Y.; Kellar, K.J.; Kozikowski, A.P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 1855.

Los análogos **4** y **5**<sup>31</sup> (figura 3) poseen también menor afinidad por el receptor  $\alpha 4\beta 2$  que epibatidina, e incluso menor que la de nicotina. Ambos poseen igualmente un efecto analgésico de menor potencia que epibatidina.

El aumento de la longitud de la cadena alifática espaciadora en compuestos de tipo **4** y **5** supuso una disminución aún mayor en la afinidad, como era de esperar. Sin embargo, la eliminación de esta cadena en el compuesto **6** (figura 3) suprimió por completo la afinidad por los receptores  $\alpha 4\beta 2$ , lo cual fue atribuido al efecto electroatractor del grupo aromático sobre la basicidad del nitrógeno azabíciclico, que a su vez tiene importantes implicaciones en la unión al receptor, como veremos más adelante.

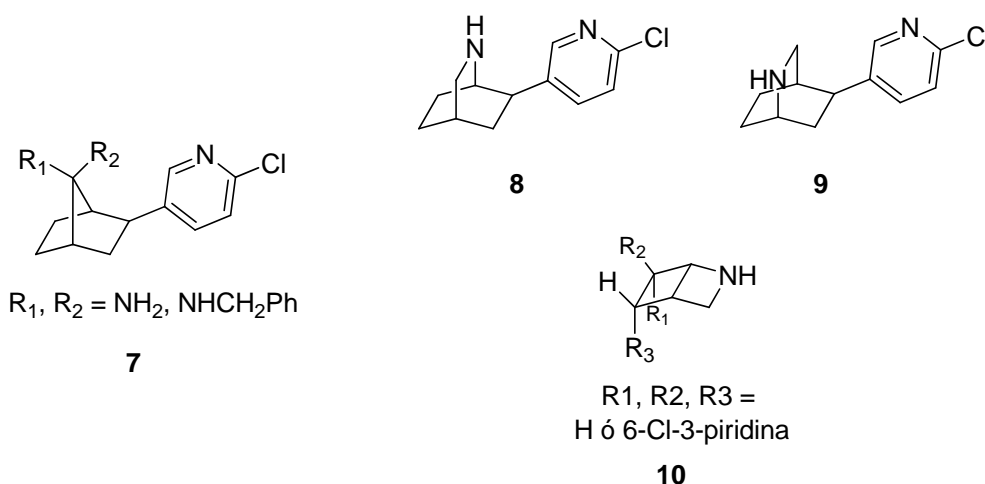


Figura 4.

La *sustitución en el anillo piridínico* es, en general, bien tolerada para el caso de los análogos donde se ha reemplazado el átomo de cloro en posición C6' por otros sustituyentes (hidrógeno, otros halógenos), obteniéndose compuestos de afinidad comparable<sup>21</sup> a la de epibatidina y capaces de producir antinocicepción de diversa importancia.<sup>18</sup> La introducción de grupos como OH, NH<sub>2</sub> ó NMe<sub>2</sub> provocó, sin embargo, una reducción de la afinidad por los nAChRs, aunque manteniendo cierta capacidad analgésica. En los derivados C5'-sustituídos de descloroepibatidina, la sustitución de esta posición con un grupo fenilo,<sup>32</sup> u otros sustituyentes<sup>33</sup> (haluros,

<sup>31</sup> Cheng, J.; Zhang, C.; Stevens, E.D.; Izenwasser, S.; Wade, D.; Chen, S.; Paul, D.; Trudell, M.L. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3041.

<sup>32</sup> Carroll, F.I.; Yokota, Y.; Ma, W.; Lee, J.R.; Brieady, L.E.; Burgués, J.P.; Navarro, H.A.; Damaj, M.I.; Martin, B.R. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 746.



amino, vinilo, propargilo), dio lugar a antagonistas de la actividad antinociceptiva de nicotina. Los derivados C5'-sustituídos con grupos funcionales similares a los ya mencionados mostraron afinidad comparable a la de epibatidina, aunque en algunos casos con mayor preferencia que ésta por el receptor  $\alpha 7$ , pero manteniendo cierta actividad antinociceptiva.

La *extrusión del nitrógeno básico fuera del azabicyclo* en las aminas **7**<sup>34</sup> (figura 4) dotó a éstas de gran selectividad por los receptores  $\alpha 4\beta 2$  frente a los  $\alpha 7$ , manteniendo una potencia analgésica comparable a la de nicotina.

*Cambios en el sistema azabicyclico* de epibatidina, dando lugar al sistema de 2-azabicyclo[2.2.2]octano como en los compuestos **8** y **9** (figura 4), disminuyeron ligeramente la potencia de los ligandos, que mantuvieron la capacidad analgésica.

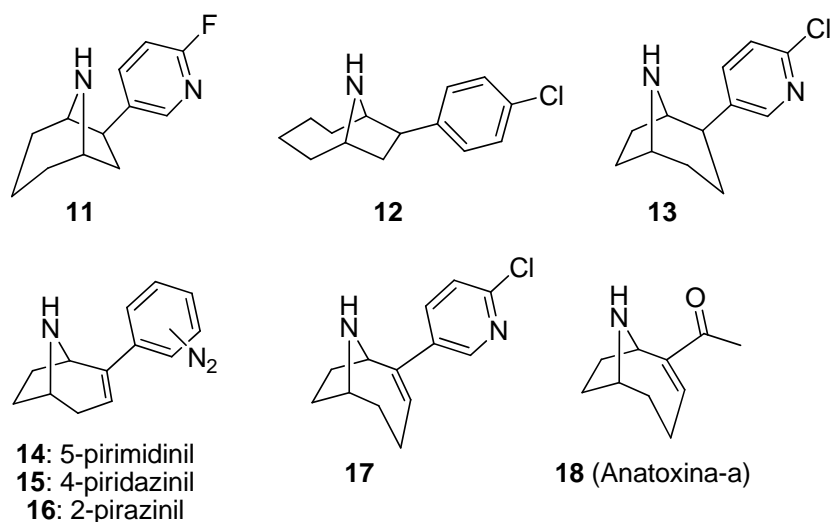


Figura 5.

Sin embargo, la *contracción* de la estructura azabicyclica a un anillo de 2-azabicyclo[2.2.0]hexano como el presente en los compuestos de tipo **10** (figura 4), no parece dar lugar a productos con actividad analgésica, a pesar de que éstos poseen afinidad nanomolar por el receptor nicotínico.<sup>21</sup> Por otro lado, la *expansión* de dicho bicyclo a un anillo de tropano no produce una disminución demasiado importante de la capacidad analgésica con respecto a epibatidina, en el caso de que la expansión se efectúe en la cadena opuesta a la que está unido el anillo cloropiridínico. Así, en el

<sup>33</sup> Carroll, F.I.; Ma, W.; Yokota, Y.; Lee, J.R.; Brieady, L.E.; Navarro, H.A.; Damaj, M.I.; Martin, B.R. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1221.

<sup>34</sup> Carroll, F.I.; Brieady, L.E.; Navarro, H.A.; Damaj, M.I.; Martin, B.R. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7491.

producto **11** (figura 5) se observa cierta selectividad por el receptor  $\alpha 4\beta 2$  frente a los receptores  $\alpha 3\beta 4$  y  $\alpha 7$ . En los productos **12** y **13** (figura 5), longitudes mayores en esa cadena, o de un solo eslabón en la cadena alifática a la que está unida el heterociclo, respectivamente, sí conllevaron pérdidas significativas de afinidad.

La sustitución del anillo de cloropiridina en análogos insaturados (**14-16**) de los anteriores compuestos, por diferentes heterociclos con dos átomos de nitrógeno dio lugar nuevamente a compuestos de potencia ligeramente inferior a la de epibatidina pero con una selectividad mejorada por el receptor  $\alpha 4\beta 2$  con respecto al subtipo  $\alpha 7$ .<sup>35</sup>

UB-165 (**17**, figura 5), de estructura intermedia entre epibatidina y anatoxina-a, mostró una mejor selectividad que epibatidina por el receptor  $\alpha 4\beta 2$  frente al  $\alpha 3\beta 4$ , según los valores  $K_i$  de afinidad (24:1 ó 32:1, según los autores<sup>36</sup>) manteniéndose en el rango nanomolar.

Como ejemplo de compuestos *sustituídos en el sistema azabiccíclico*, menos frecuentes, los análogos **19**<sup>37</sup> (figura 6) presentaron una toxicidad significativamente menor que epibatidina, aunque acompañada de una también menor actividad analgésica.

La sustitución en los carbonos cabeza de puente ha dado lugar a derivados como **20**,<sup>38</sup> **21**,<sup>39</sup> y **22**,<sup>40</sup> (figura 6) de los que desgraciadamente no se posee ningún dato de actividad farmacológica.

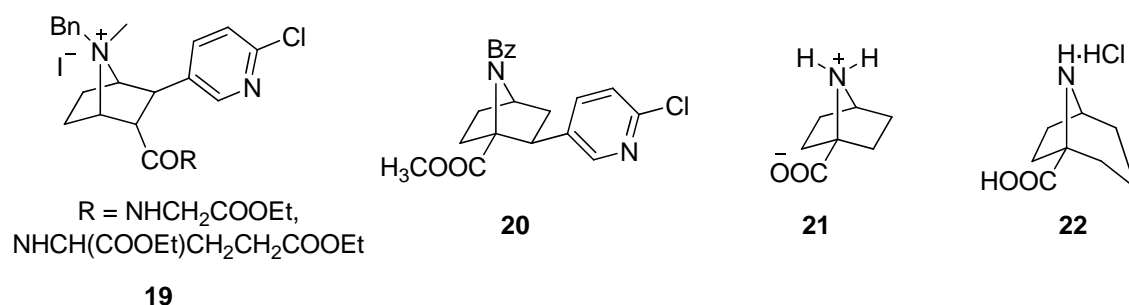


Figura 6.

<sup>35</sup> Gündisch, D.; Harms, K.; Schwarz, S.; Seitz, G.; Stubbs, M.T.; Wegge, T.; *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 2683.

<sup>36</sup> Epibatidina: relación 3:1 ó 4:1 para los valores de  $K_i$  entre el receptor  $\alpha 4\beta 2$  y el  $\alpha 7$ , según los autores: (a) Gohlke, H.; Gündisch, D.; Schwarz, S.; Seitz, G.; Tilotta, M.C.; Wegge, T. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1064; (b) Sharpless, C.G.; Varig, G.; Simpson, G.L.; Spencer, J.A.; Wright, E.; Millar, N.S.; Wonnacott, S.; Gallagher, T.; *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3235.

<sup>37</sup> Dong, J.-C.; Wang, X.; Li, R.-T.; Zhang, H.-M.; Cheng, T.-M.; Li, C.-L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 4327.

<sup>38</sup> Avenzoza, A.; Cativiela, C.; Busto, J.H.; Peregrina, J.M. *Synthesis* **1998**, 1335.

<sup>39</sup> Avenzoza, A.; Cativiela, C.; Busto, J.H.; Fernández-Recio, M.A.; Peregrina, J.M.; Rodríguez, F. *Tetrahedron* **2001**, 57, 545.

<sup>40</sup> Casabona, D.; Jiménez, A.I.; Cativiela, C. *Tetrahedron* **2007**, 63, 5056.

La localización del nitrógeno azabíciclico en posición 2 manteniendo el resto del esqueleto da lugar a compuestos como **23-26**,<sup>41</sup> (figura 7) con una mayor selectividad por los receptores  $\alpha 4\beta 2$  ó  $\alpha 7$  dependiendo de la posición espacial del anillo aromático. La afinidad por el receptor  $\alpha 4\beta 2$  se mantuvo cuando la distancia entre los dos átomos de nitrógeno era menor, es decir, en los derivados *endo* (**25**, **26**) en este caso, mientras que los derivados *exo* (**23**, **24**), con una mayor distancia entre ambos átomos, mostraron mayor selectividad por el subtipo  $\alpha 7$ , aunque con una afinidad en el rango micromolar. Como se ha mencionado anteriormente, el isómero *endo* de epibatidina, con una mayor distancia entre los átomos de nitrógeno que el isómero natural (*exo*), no muestra actividad analgésica.

La recientemente descrita diamina **27**<sup>42</sup> (R=H, figura 7) muestra una afinidad por el receptor  $\alpha 4\beta 2$  superior a la de epibatidina, situándose cerca del rango picomolar. Se ha identificado la sustitución en la posición C5' de la piridina como la responsable de la selectividad por receptores del SNC frente a los del SNP. De hecho, las diaminas de este tipo con sustituyentes R hidrófilos muestran una interesante actividad analgésica, estando limitada su utilidad por la escasa penetración que presentan en el SNC, según experimentos *in vivo*.

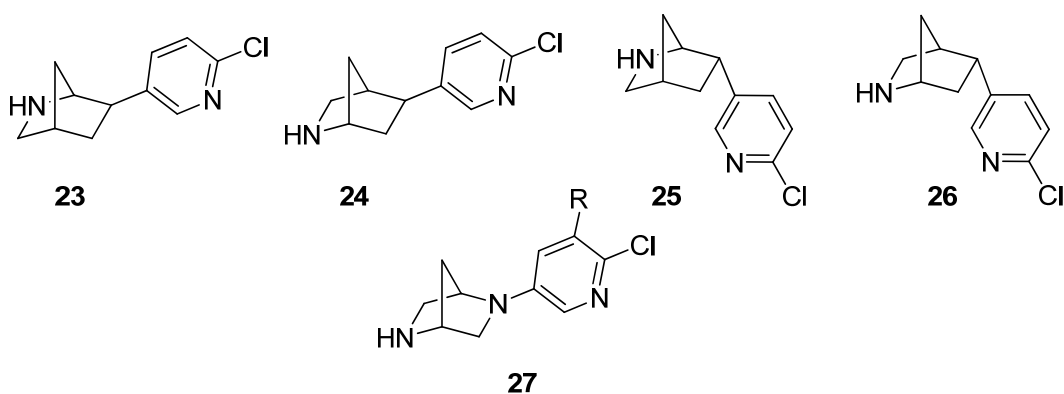


Figura 7.

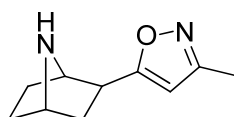
Existen numerosas *modificaciones estructurales sobre el anillo piridínico* de epibatidina. La ausencia del nitrógeno piridínico, o la alteración de su posición en el

<sup>41</sup> Cox, C.D.; Malpass, J.R.; Gordon, J.; Rosen, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2372.

<sup>42</sup> Bunnelle, W.H.; Daanen, J.F.; Ryther, K.B.; Schrimpf, M.R.; Dart, M.J.; Gelain, A.; Meyer, M.D.; Frost, J.M.; Anderson, D.J.; Buckley, M.; Curzon, P.; Cao, Y.-J.; Puttfarcken, P.; Searle, X.; Ji, J.; Putman, B.; Surowy, C.; Toma, L.; Barlocco, D. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 3627.

anillo aromático, produjo análogos inactivos en el receptor  $\alpha 4\beta 2$ ,<sup>43</sup> de acuerdo con la coincidencia de esta característica en las moléculas de epibatidina y nicotina.

No sólo la localización del átomo de nitrógeno es relevante para la afinidad. La naturaleza del heterociclo aromático puede hacer variar la afinidad del análogo por el receptor hasta en seis órdenes de magnitud, pudiendo afectar estos cambios a la selectividad.<sup>6</sup> De hecho, al reemplazar el anillo de 6'-cloropiridina por *heterociclos aromáticos de 5 ó 6 miembros* con más de un heteroátomo se obtienen ligandos con menor toxicidad que epibatidina, como es el caso de epiboxidina. Este análogo, que presenta un anillo de isoxazol (**28**, figura 8), tiene una afinidad únicamente diez veces menor que la de epibatidina. Es, sin embargo, más selectivo de los receptores del SNC frente a los del SNP, de donde probablemente se derive su menor toxicidad.<sup>44</sup> El anillo de isoxazol es uno de los bioisómeros de piridina que mejores resultados ha dado en ligandos nicotínicos.<sup>16</sup>



**28**

Figura 8.

Los derivados pirimidínicos **29-31** (figura 9) poseen una potencia ligeramente inferior que epibatidina en ensayos con radioligandos, pero manteniéndose siempre dentro del rango nanomolar.<sup>45</sup> Los derivados **32** y **33**, sin embargo, tienen muy poca afinidad por los nAChRs. El derivado de 4-piridazinilo **34**, de potencia ligeramente inferior a la de epibatidina, posee una selectividad ligeramente mayor que ésta entre los subtipos  $\alpha 4\beta 2$  y  $\alpha 3\beta 4$ .<sup>21</sup>

Se han sintetizado también análogos con un anillo de 1,2,4-oxadiazol.<sup>43,46</sup> Al contrario de lo que cabría esperar, la potente actividad analgésica de los compuestos **35** y **36** (figura 9) está mediada por receptores muscarínicos y no por los nAChRs.

<sup>43</sup> Bunnelle, W. H.; Dart, M. J.; Schrimpf, M. R. *Curr. Top. Med. Chem.* **2004**, 4, 299.

<sup>44</sup> Badio, B.; Garraffo, H.M.; Plummer, C.V.; Padgett, W.L.; Daly, J.W. *Eur. J. Pharmacol.* **1997**, 321, 189.

<sup>45</sup> Seerden, J.-P.G.; Tulp, M.T.M.; Scheeren, H.W.; Kruse, C.G. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 2103.

<sup>46</sup> Shen, T. Y.; Harman, W.D.; Huang, D. F.; González, J. WO (1996) 9606093.

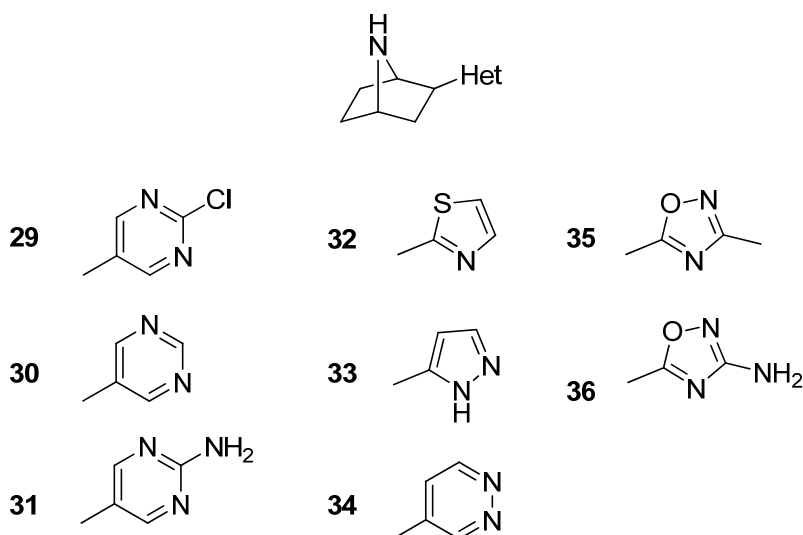


Figura 9.

Los *análogos conformacionalmente restringidos* resultan de gran utilidad<sup>21</sup> a la hora de definir modelos del farmacóforo y, por tanto, en la identificación de los elementos característicos del centro activo, al representar alguna de las conformaciones del compuesto activo al que se asemeja. La identificación de un análogo restringido con capacidad analgésica similar a la de epibatidina, o con una nula afinidad por los receptores  $\alpha 3\beta 4$ , permitiría identificar la conformación bioactiva del ligando original, y serviría de base para la síntesis de nuevos análogos con perfiles farmacológicos ‘controlados’.

Los análogos **37** y **38**<sup>47</sup> (figura 10) poseen características geométricas (ángulo diedro N-C1-C2-N, distancia internitrógenos  $d_{NN}$ ) similares a las de las dos conformaciones de menor energía de epibatidina en cuanto a la rotación del anillo piridínico. A pesar de cumplir varios de los requerimientos estructurales de los modelos de farmacóforo propuestos (*vide infra*), ninguno de los dos análogos parece ser capaz de inhibir significativamente la unión del radioligando [<sup>3</sup>H]epibatidina.

Los análogos espirocíclicos como **39** y **40**<sup>48</sup> (figura 10) tampoco mostraron afinidad por los nAChRs. En los casos anteriores los análogos con menor distancia entre los átomos de nitrógeno de cada par de isómeros presentaron una afinidad ligeramente mayor que el de mayor  $d_{NN}$ .

<sup>47</sup> Brieady, L.E.; Mascarella, S.W.; Navarro, H.A.; Atkinson, R.N.; Damaj, M.I.; Martin, B.R.; Carroll, F.I. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3795.

<sup>48</sup> Hideki, A.; Arai, Y.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2971.

Los análogos espirocíclicos carbonados **41** y **42** (figura 10) mostraron también una baja afinidad por diversos nAChRs. Los análogos fusionados **43** y **44**<sup>49</sup> (figura 10), sin embargo, tienen una afinidad submicromolar con una selectividad marcada en relación a los subtipos  $\beta 2$  y  $\beta 4$ , donde la selectividad por receptores que contengan la primera subunidad frente a la segunda es mayor para **43**, y viceversa para **44**.

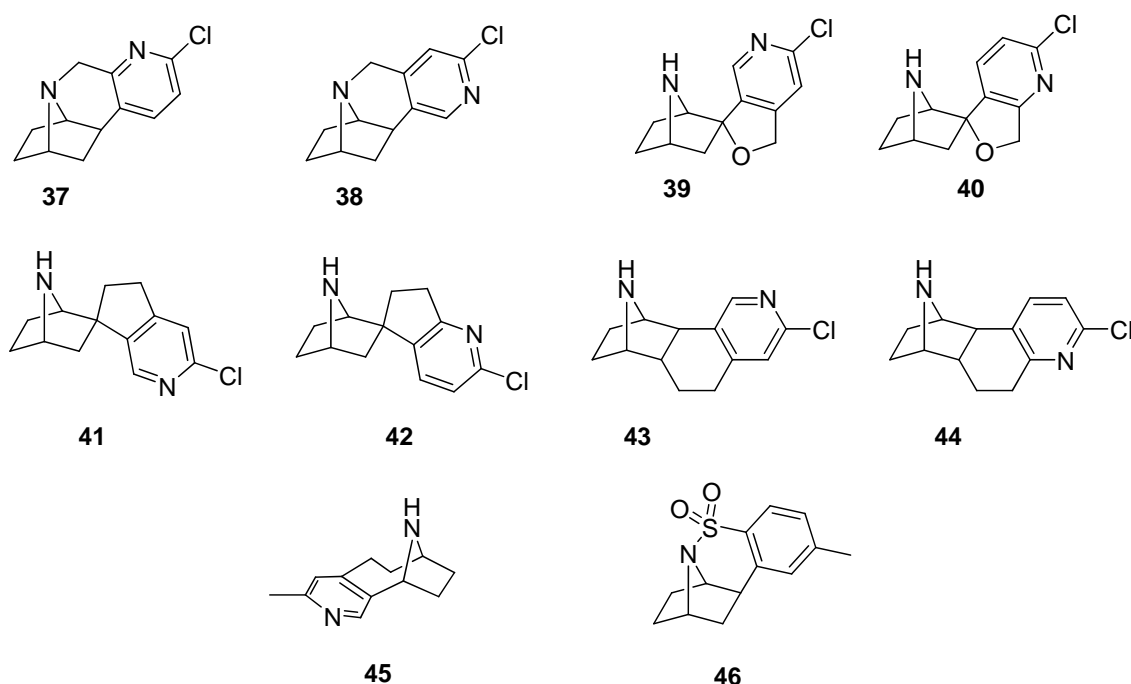


Figura 10.

Más prometedor es el norhomotropano **45**,<sup>50</sup> cuyo racemato tiene afinidad subnanomolar por el receptor  $\alpha 4\beta 2$  pero una baja afinidad por el receptor  $\alpha 7$ . El enantiómero (1*R*, 6*R*) (figura 10) es un agonista parcial con efecto analgésico, mientras que el isómero (1*S*, 6*S*) muestra una potente actividad antagonista.

Recientemente<sup>51</sup> se ha descrito la síntesis del tetraciclo **46** (figura 10), del que no se ha publicado información farmacológica. Su estudio farmacológico permitirá obtener información complementaria a la que se pudo inferir de los análogos carbonados **37** y **38**, ya que la presencia del grupo sulfonilo permite una mayor flexibilidad, además de abrir la posibilidad de nuevas interacciones con otros centros del receptor. La presencia de esta funcionalidad pareció ser bien tolerada en otros análogos de epibatidina.<sup>42</sup>

<sup>49</sup> Wei, Z.-L.; Petukhov, P.A.; Xiao, Y.; Tückmantel, W.; George, C.; Kellar, K.J.; Kozikowski, A.P. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 921.

<sup>50</sup> Kanne, D.B.; Tomizawa, M.; Durkin, K.A.; Casida, J.E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 877.

<sup>51</sup> Armstrong, A.; Bhonoah, Y.; Sanan, S.E. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8019.

*I.A.3.a. Agonistas de los nAChRs en evaluación clínica*

Se incluye a continuación una serie de análogos de epibatidina y otros agonistas nicotínicos que, por tener una potencial aplicación terapéutica, han llegado a diversas etapas de la evaluación clínica. Los esfuerzos por diseñar ligandos cuya actividad farmacológica venga producida por interacción con los nAChRs se pueden agrupar según el efecto fruto de esta interacción:

*a) Agentes analgésicos.*

ABT-594 (tebaniclina) (**47**) (figura 11), desarrollado por los laboratorios Abbott, fue el primer analgésico<sup>16</sup> con actividad sobre los nAChRs en ser evaluado en ensayos clínicos en humanos. Posee una estructura de piridiléter con el anillo cloropiridínico característico de epibatidina, y muestra una afinidad subnanomolar por los receptores  $\alpha 4\beta 2$ . Fue descubierto en el proceso de cribado de una serie de compuestos obtenidos como resultado de la combinación de la estructura de epibatidina con ligandos de nAChRs que estaban siendo desarrollados por dichos laboratorios. Tras alcanzar la fase clínica II como analgésico,<sup>5</sup> sin embargo, su evaluación ha sido interrumpida por sus efectos gastrointestinales indeseados.<sup>11</sup> ABT-894, agonista de segunda generación y cuya estructura aún no ha sido revelada, se encuentra en la actualidad en fase clínica I para el tratamiento del dolor neuropático.<sup>11</sup>

*b) Agentes que mejoran la capacidad cognitiva*

El ejemplo más relevante de esta categoría es ABT-418 (**48**) (figura 11), desarrollado también por los laboratorios Abbott,<sup>43</sup> que posee el esqueleto de nicotina y un anillo de isoxazol como bioisómero del anillo de piridina.

Se trata de un agonista de los receptores  $\alpha 4\beta 2$  con una mejor selectividad que nicotina frente a los receptores del SNP, y menos propensión a efectos secundarios que ésta.<sup>18</sup> Sus efectos en la cognición han sido probados con resultados positivos en pacientes con Alzheimer, habiéndose descrito además sus propiedades neuroprotectoras y ansiolíticas.

Entre otros compuestos que han llegado a evaluación clínica para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas se encuentran SIB-1508Y (**49**), selectivo de subtipos  $\alpha 4\beta 2$  y activo en modelos experimentales de Parkinson, y LU-25109 (**50**) (figura 11), agonista muscarínico<sup>52</sup> cuya estructura contiene un anillo de tetrazol (discontinuado en etapas avanzadas de su evaluación clínica).

---

<sup>52</sup> Gualtieri, F. *Pharm. Acta Helv.* **2000**, 74, 85.

*d) Agentes para el tratamiento de la adicción a nicotina*

Por último, vareniclina (**51**) (figura 11), agonista parcial de los receptores  $\alpha 4\beta 2$ , ha sido puesta en el mercado por Pfizer para el tratamiento de la adicción a nicotina.<sup>11</sup> Recientemente han surgido ciertas dudas sobre la seguridad de este fármaco, habiéndose prohibido su consumo en ciertos colectivos como medida preventiva.

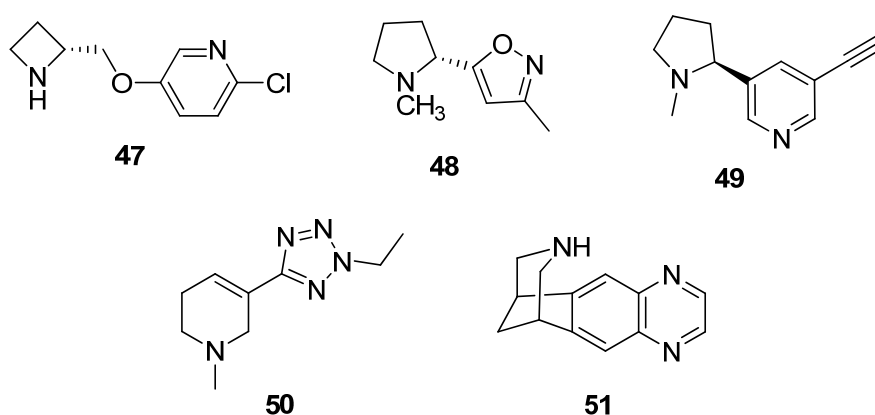


Figura 11.

***1.A.4. Definición del farmacóforo del receptor nicotínico  $\alpha 4\beta 2$  y estudios computacionales.***

A lo largo de 50 años de estudio del farmacóforo del receptor nicotínico<sup>53</sup> se han propuesto múltiples modelos basados en diferentes parámetros. Con el descubrimiento de epibatidina, estos modelos tuvieron que ser revisados para poder acomodar en ellos esta nueva estructura.

Por farmacóforo se entiende el conjunto de condiciones estructurales (atómicas, electrónicas, estéricas o espaciales) *mínimas*, comunes a un grupo de agentes con una actividad biológica concreta, que son necesarias para dar lugar a dicha actividad farmacológica.<sup>6</sup>

Dada la diversidad de subtipos de nAChRs y los diferentes tipos de respuestas que la interacción con el ligando puede provocar sobre cada uno de ellos, es de esperar que existan diferentes farmacóforos.<sup>18</sup> Se discutirán especialmente las características referentes a los agonistas de los receptores  $\alpha 4\beta 2$ , dada la evidencia existente sobre la interacción de epibatidina en este receptor y su relación con el efecto analgésico que esta produce; receptor que ha sido, por otro lado, el más estudiado.

<sup>53</sup> Glennon, R.A.; Dukat, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1841.



Los diferentes modelos de 3D-QSAR, en su propósito por revelar las relaciones entre la actividad biológica de los ligandos nicotínicos y sus rasgos estructurales, así como la disposición espacial de los mismos, han coincidido al indicar ciertas características fundamentales del farmacóforo del receptor  $\alpha 4\beta 2$ :<sup>11,16,54a</sup>

a) Un átomo de nitrógeno protonado, capaz de dar lugar a un enlace de hidrógeno con un centro aniónico del receptor, cuya carga positiva podría ser alternativamente estabilizada por medio de interacciones  $\pi$ -catión con residuos aromáticos cercanos al centro activo.

b) Un átomo de nitrógeno menos básico, que en el caso de epibatidina correspondería a un nitrógeno piridínico, que actuara como aceptor en un enlace de hidrógeno con un dador del receptor. Se han propuesto como elementos alternativos un átomo de oxígeno perteneciente a un grupo carbonilo<sup>16</sup> u otra funcionalidad rica en electrones.

c) La presencia de un sistema  $\pi$  en el ligando, que interaccionaría con otro sistema  $\pi$  del receptor.

d) Interacciones estéricas en relación a un área hidrófoba<sup>24</sup> del ligando, que algunos autores localizan alrededor del átomo de nitrógeno en C7 del sistema de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano, por la drástica influencia que la sustitución en esta posición tiene sobre la afinidad de los ligandos (*vide supra*).

Gracias a los estudios sobre la proteína AChBP de diferentes especies se posee cierta información sobre el centro activo del receptor nicotínico. Así, se ha confirmado que el sitio de unión del ligando se encuentra en la interfase entre dos subunidades. Se ha identificado un residuo de triptófano en el centro activo de esta proteína (Trp147 en la especie *Aplysia californica*,<sup>54b</sup> Trp143 en *Lymnaea stagnalis*,<sup>54c</sup> y Trp149 en *Torpedo californica*<sup>54a</sup>), que está implicado en interacciones  $\pi$ -catión con grupos positivamente cargados del agonista. El resto de la cavidad está formada por otros residuos aromáticos, interaccionando con los ligandos a través de sus sistemas  $\pi$  o sus grupos hidroxilo. En la figura 12 se muestran las interacciones de epibatidina con los residuos más relevantes de la proteína AChBP.

---

<sup>54</sup> (a) Tønder, J.E.; Olesen, P.H. *Curr. Med. Chem.* **2001**, 8, 651; (b) Bourne, Y.; Talley, T.T.; Hansen, S.B.; Taylor, P.; Marchot, P. *EMBO J.* **2005**, 24, 1512; (c) Brejc, K.; van Dijk, J.; Klaassen, R.V.; Schuurmans, M.; van der Oost, J.; Smit, A.B.; Sixma, T.K. *Nature*, **2001**, 411, 269.

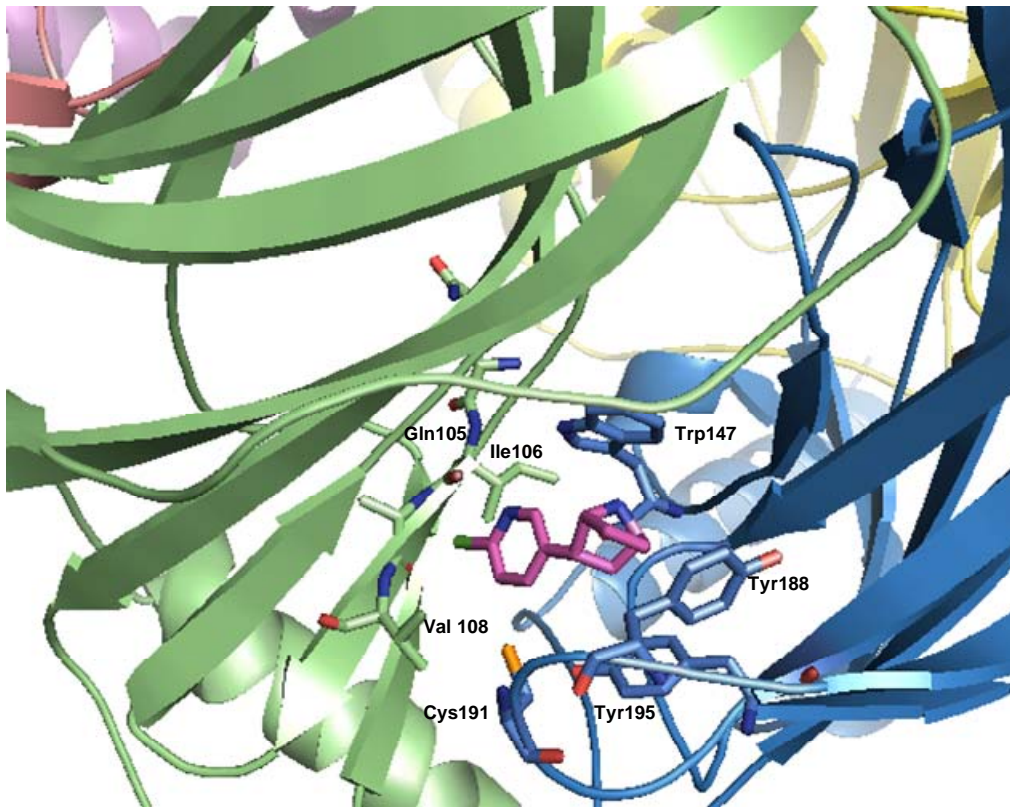


Figura 12. Unión de epibatidina a la proteína AChBP de *Aplysia californica*, donde se indican los residuos que establecen interacciones relevantes con el ligando.

## I.B. APROXIMACIONES SINTÉTICAS AL ESQUELETO DE 7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTANO. PRECEDENTES EN LA SÍNTESIS DE EPIBATIDINA Y ANÁLOGOS

Hasta la publicación de la estructura de epibatidina, la literatura sobre derivados de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano era más bien escasa, limitándose bien a la síntesis de derivados sencillos (como la del propio 7-azabicyclo[2.2.1]heptano<sup>55</sup>) obtenidos por ataque nucleófilo intramolecular en derivados de ciclohexilamina, o bien por reacción de Diels-Alder entre pirroles *N*-sustituídos y ésteres del ácido acetileno-1,2-dicarboxílico<sup>56</sup> o con benzino generado *in situ*.<sup>57</sup> Excepcionalmente, en 1983<sup>58</sup> se describió la síntesis del compuesto de estructura **53**, con esqueleto de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano, por descomposición fotoquímica de la triazolina **52** (figura 13).

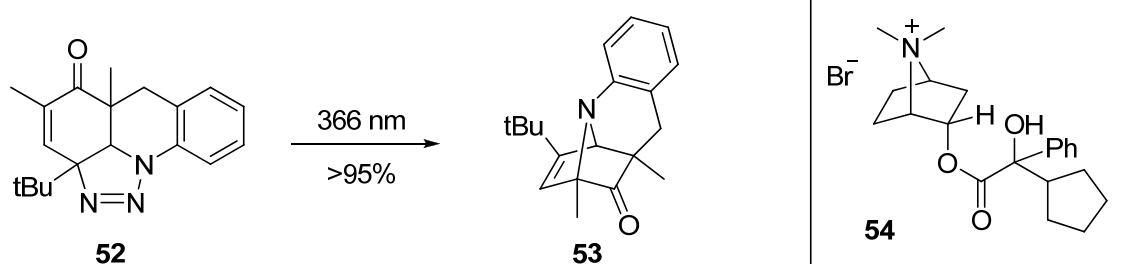


Figura 13.

En 1981<sup>59</sup> se publicó la síntesis del agente anticolinérgico **54** (figura 13), el primer compuesto con este esqueleto que fue patentado con fines terapéuticos, en concreto por sus propiedades broncodilatadoras de efecto duradero.

Desde la publicación de la estructura de epibatidina en 1992, se han propuesto numerosas síntesis totales de epibatidina que, dependiendo de la estrategia empleada para la síntesis del esqueleto de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano, se pueden clasificar en:

- Sustitución nucleófila intramolecular en ciclohexanoderivados
- Reacción de Diels-Alder
- Reordenamiento de Favorskii en derivados de tropinona
- Ciclación intramolecular en derivados de pirrolidina 1,3-sustituídos.

<sup>55</sup> Fraser, R.R.; Swingle, R.B. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 2065.

<sup>56</sup> (a) Mandell, L.; Blanchard, W. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *57*, 6198; (b) Mandell, L.; Piper, J.U.; Pesterfield, C.E. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 574.

<sup>57</sup> Carpino, L.A.; Barr, D.E. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 764.

<sup>58</sup> Schultz, A.G.; Dittami, J.P.; Myong, S.O.; Sha, C.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3273.

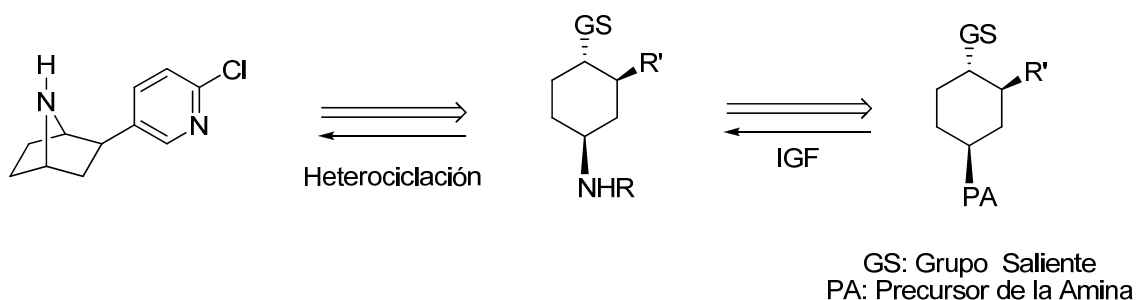
<sup>59</sup> Pfister, J. R.; Wymann, W.E.; Weissberg, R.M.; Strosberg, A.M. *J. Pharm. Sci.* **1985**, *74*, 208.

Más de veinte años después de su descubrimiento, epibatidina sigue siendo aún hoy objeto de estudio, y aunque las dos primeras estrategias para su síntesis, que son también las primeras en haberse utilizado históricamente, siguen siendo las más populares, no dejan de aparecer nuevas metodologías para la síntesis de su esqueleto azabíclico.

A continuación se presenta los ejemplos más representativos de cada aproximación al esqueleto de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano, incidiendo especialmente en la versatilidad de los intermedios a los que cada aproximación da acceso.

### ***1.B.1. Sustitución nucleófila intramolecular en ciclohexanoderivados.***

La desconexión retrosintética típica de esta estrategia, y que engloba a la mayoría de ejemplos propuestos según esta aproximación, incluida la primera síntesis de epibatidina,<sup>60</sup> se representa en el esquema 1.



Esquema 1. Análisis retrosintético basado en una sustitución nucleófila intramolecular

Diversos motivos funcionales instalados en anillos de ciclohexano se han transformado en las aminas correspondientes, ya sea grupos azido<sup>61,62,63,64</sup> o nitro<sup>65</sup> por reducción, como grupos carboxilo<sup>66,67</sup> por reordenamiento de Curtius. Menos frecuentemente se han usado otras aproximaciones igualmente válidas, tales como la

<sup>60</sup> Broka, C.A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3251.

<sup>61</sup> Kosugi, H.; Abe, M.; Hatsuda, R.; Uda, H.; Kato, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 1857.

<sup>62</sup> Albertini, E.; Barco, A.; Benetti, S.; De Risi, C.; Pollini, G. P.; Zanirato, V. *Tetrahedron* **1997**, 53, 17177.

<sup>63</sup> Tachihara, T.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Heterocycles*, **2002**, 57, 781.

<sup>64</sup> Trost, B. M.; Cook, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7485.

<sup>65</sup> Szántay, C.; Kardos-Balogh, Z.; Moldvai, I.; Szántay, C. Jr.; Temesvári-Major, E.; Blaskó, G. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 3171.

<sup>66</sup> Fletcher, S. R.; Baker, R.; Chambers, M. S.; Hobbs, S. C.; Herbert, R. H.; Thomas, S. R.; Verrier, H. M.; Watt, A. P.; Ball, R. G. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1771.

<sup>67</sup> Gómez-Sánchez, E.; Soriano, E.; Marco-Contelles, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8656. Ver Anexo.

condensación de una ciclohexanona apropiada con hidroxilamina,<sup>68</sup> o, de forma más convergente, la generación del grupo amino de forma simultánea al ensamblaje del esqueleto de ciclohexilamina por reacción hetero Diels-Alder,<sup>69</sup> en una oportuna versión asimétrica. La reacción de Diels-Alder entre 2-benzamidoacrilato de metilo y el dieno de Danishefsky<sup>39,70</sup> permitió la síntesis de una ciclohexilamina convenientemente funcionalizada para la reacción de heterociclación, gracias a la generación de una cetona que, por reducción, dio lugar al grupo saliente necesario para efectuar la ciclación.

En función del derivado de ciclohexilamina seleccionado para la reacción de ciclación, las condiciones experimentales de la misma varían entre moderadas y enérgicas. Ello depende fundamentalmente de la existencia o no, y del tipo, en su caso, de sustitución en el carbono contiguo con respecto tanto al grupo saliente como al sustituyente nitrogenado. Grupos voluminosos, en especial contiguos al segundo, hacen necesarias condiciones de heterociclación más vigorosas.

La naturaleza del grupo saliente es asimismo relevante. Por ejemplo, la apertura intramolecular de epóxidos<sup>68</sup> suele requerir condiciones más enérgicas, generalmente calentamiento prolongado (160-180 °C, 0.5 a 3 días) en *N*-metilpirrolidinona como disolvente. En el caso de epóxidos 1,4-*cis* se precisan tiempos de reacción aún mayores que dan lugar a rendimientos químicos más bajos.<sup>71</sup> Al contrario de lo que se afirma en la literatura menos reciente,<sup>10</sup> aunque requiere condiciones exigentes y depende de la estructura y tipo de los grupos funcionales adyacentes, la ciclación es posible en estos sistemas incluso cuando la disposición relativa entre grupo saliente y el grupo nitrogenado que actúa como nucleófilo es *cis*. Se observa la misma tendencia en cuanto a los requerimientos de condiciones de reacción para ciertos grupos salientes al comparar los derivados 1,4-*trans* con sus correspondientes homólogos *cis*.<sup>72</sup>

Otros autores recurren a condiciones de ciclación intramolecular en presencia de bases (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *t*-BuOK),<sup>73a</sup> y también hay constancia del uso de condiciones de Mitsunobu<sup>73b</sup> para efectuar el cierre. Agentes como el dietoxitriphenilfosforano pueden

---

<sup>68</sup> Sestan, K.; Melenski, E.; Jirkovsky, I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5417.

<sup>69</sup> Aoyagi, S.; Tanaka, R.; Naruse, M.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4513.

<sup>70</sup> Avenoza, A.; Cativiela, C.; Fernández-Recio, M.A.; Peregrina, J.M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1999**, 3375.

<sup>71</sup> Ramanaiyah, K. C. V.; Zhu, N.; Klein-Stevens, C.; Trudell, M. L. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1439.

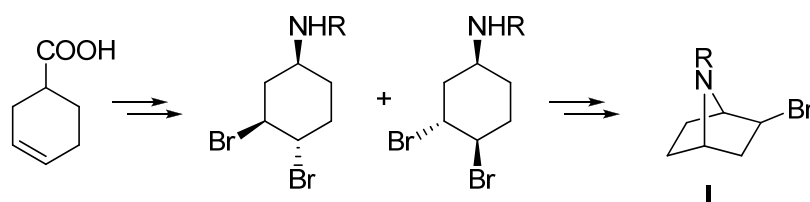
<sup>72</sup> Kapferer, P.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2004**, 87, 2764.

<sup>73</sup> (a) Corey, E.J.; Loh, T.-P.; AchyuthaRao, S.; Daley, D.C.; Sarshar, S. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 5600; (b) Dehmlow, E. V. *J. Prakt. Chem./Chem. Zg.*, 1995, **337**, 167; (c) Nelsen, S. F.; Ippoliti, J. T.; Frigo, T. B.; Petillo, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1776.

promover igualmente la ciclación en condiciones suaves,<sup>73c</sup> aunque en largos tiempos de reacción y con bajo rendimiento.

La configuración relativa entre la funcionalidad nitrogenada y aquella precursora del anillo piridínico de epibatidina, en su caso, tiene una implicación estereoquímica importante, aunque como veremos no siempre determinante. Grupos localizados en C3 y de configuración relativa *cis* con respecto al grupo funcional nitrogenado tendrán orientación *exo* en el 7-azabicyclo resultante, y *endo* si su configuración relativa es *trans*. Aunque serán deseables análogos azabíclicos 2-*exo* sustituidos, la mayor estabilidad de *exo*-epibatidina con respecto a la estructura *endo* permite su interconversión en condiciones básicas, tal y como fue propuesto por Fletcher,<sup>66</sup> aunque los rendimientos son más bien moderados.<sup>74</sup>

Un ejemplo de la eficiencia de esta aproximación ha sido publicado recientemente por Kapferer y Vasella.<sup>72</sup> A través de derivados dibromados se sintetizó el intermedio monobromado **I** (esquema 2). Este intermedio fue obtenido en cuatro pasos a partir del ácido ciclohex-3-encarboxílico, con un rendimiento total del 46-66%, en una de las síntesis más eficientes publicadas hasta la fecha para este intermedio. Tanto más cuanto que ambos diastereoisómeros provenientes de la bromación dan lugar al isómero *exo* del 7-azabicyclo resultante, presumiblemente debido a una interconversión entre ambos a altas temperaturas. El punto débil de esta aproximación es la necesidad de sucesivas etapas de protección y desprotección para poder disponer de la amina primaria libre en la etapa de ciclación intramolecular, y de los largos tiempos de reacción que requiere dicho paso.



Esquema 2. *Uso de derivados dibromados como intermedios en la aproximación por sustitución nucleófila intramolecular en ciclohexanoderivados.*

Otro punto a tener en cuenta, de importantes implicaciones, se refiere a cuándo y cómo se instala el anillo de 6'-cloropiridina característico de epibatidina. En contra de la temprana introducción del mismo está la labilidad del enlace C-Cl ante condiciones de

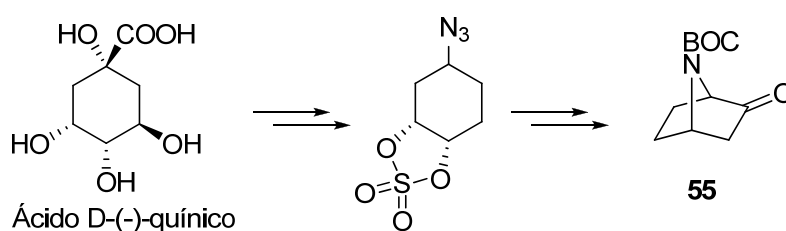
<sup>74</sup> Lee, C.-L. K., Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2965.

reducción, por ejemplo.<sup>75</sup> En efecto, mientras Natsume y colaboradores han de recomenzar la síntesis con un sustituyente metoxilo sobre el anillo aromático, que intercambian por cloro al final de la secuencia sintética para evitar su pérdida en la etapa de reducción de un doble enlace ( $H_2/Pd-C$ ), otros autores, como Fletcher,<sup>66</sup> salen airosos del trance en condiciones de reacción muy similares ( $H_2/PtO_2$ ), que respetan el enlace C-Cl. Juega también en contra de la introducción del anillo aromático en las primeras etapas la dificultad de la heterociclación cuando en el ciclohexano existen sustituyentes voluminosos (*vide supra*).

Para intentar evitar estos problemas se han ideado secuencias de introducción del anillo en intermedios más avanzados de la síntesis, una vez generado el esqueleto de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano. Los métodos más usados son la adición de organolíticos<sup>68</sup> u organocupratos<sup>61,69</sup> sobre las cetonas correspondientes, o por acoplamientos tipo Heck sobre azabicyclo[2.2.1]heptenos, como se detallará más adelante.

En cuanto a las versiones asimétricas, las primeras síntesis de los enantiómeros de epibatidina recurrían a la resolución de racémicos en algún punto de la secuencia, bien por separación en columna quiral<sup>76</sup> o por formación de diastereómeros por reacción con productos enantioméricamente puros comerciales, ya sea alcoholes, ácidos o aminas, como, por ejemplo, vía los ésteres de Mosher correspondientes.<sup>66</sup>

Albertini y colaboradores<sup>68</sup> apoyaron su síntesis formal de epibatidina en una serie de transformaciones conocidas del ácido *D*-(-)-quínico (esquema 3), que les llevó a la síntesis de la cetona **55** en doce etapas en un 14% de rendimiento.



Esquema 3. Esquema sintético de la obtención de derivados de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano a partir del ácido quínico.

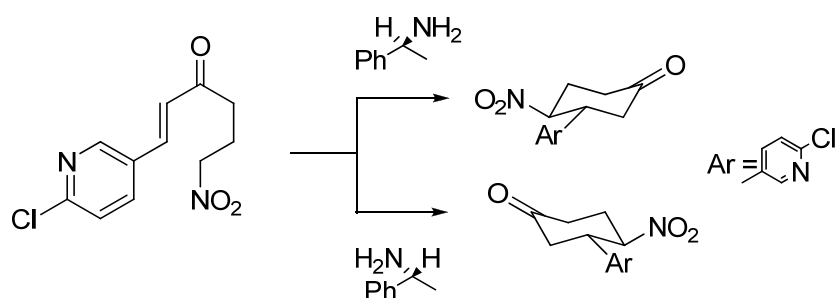
<sup>75</sup> Okabe, K.; Natsume, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 1432.

<sup>76</sup> Corey, E.J.; Loh, T.-P.; AchyuthaRao, S.; Daley, D.C.; Sarshar, S. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 5600.

Por otro lado, Evans<sup>77</sup> utilizó oxazolidinonas quirales en una reacción hetero Diels-Alder con selectividad *exo* para generar ciclohexanos convenientemente funcionalizados. Con el mismo propósito se han usado derivados de mentol.<sup>75</sup>

Más ventajoso, sin lugar a dudas, ha sido el uso de reactivos o catalizadores quirales. El primer caso está ejemplificado en el uso de un sulfóxido quiral en la protonación asimétrica de enolatos de litio<sup>61</sup> para crear la configuración deseada en el carbono que porta el sustituyente de 6'-cloropiridilo en el derivado de ciclohexano.

La desimetrización de formas *meso* ha sido utilizada por Trost en la etapa de introducción del precursor del grupo amino.<sup>64</sup> En el mismo año Szántay<sup>78</sup> y colaboradores describieron una modificación de su síntesis original de epibatidina, en una versión enantioselectiva, basada en la síntesis de derivados de ciclohexanona catalizada por aminas quirales según el esquema 4.



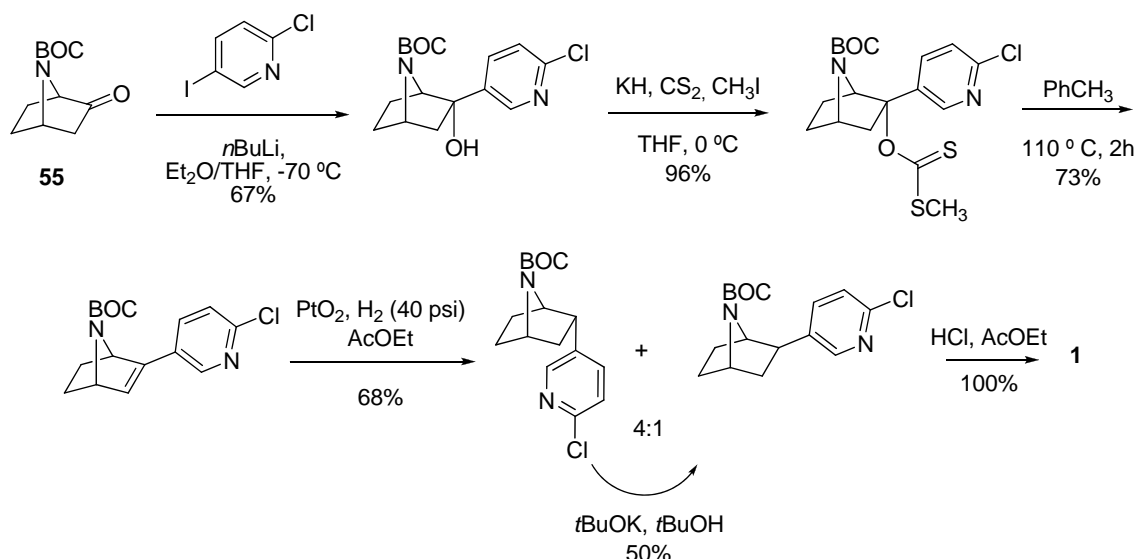
Esquema 4. Síntesis de derivados de nitrociclohexanona.

En resumen, las secuencias sintéticas anteriormente expuestas siguiendo esta aproximación se ajustan a una de las dos posibilidades siguientes. Por un lado, secuencias que en el momento de la ciclación ya llevan incorporado el anillo de cloropiridina típico de epibatidina, con lo cual sufren los mencionados inconvenientes debidos a dicho grupo, en especial impedimentos estéricos en la etapa de la ciclación intramolecular. Por otro lado, las secuencias que no llevan incorporado dicho anillo suelen estar dirigidas a la síntesis de la cetona **55**, donde la reacción con un reactivo organometálico es la manera más directa de introducir el anillo de piridina, pero que requieren posteriores transformaciones con el objeto de eliminar el alcohol generado<sup>66</sup> (esquema 5).

<sup>77</sup> Evans, D.A.; Scheidt, K.A.; Downey, C.W. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3009.

<sup>78</sup> Szántay, C.; Kardos-Balogh, Z.; Moldvai, I.; Szántay, C. Jr.; Temesvári-Major, E.; Blaskó, G: *Tetrahedron*, **1996**, 52, 11053.





Esquema 5. Adición de un organolítico sobre la cetona 55 para la síntesis de epibatidina.

### I.B.2. Estrategia “reacción Diels-Alder”.

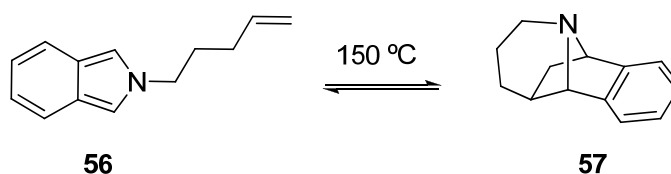
La reacción de Diels-Alder ha sido utilizada, tanto en su versión hetero como homoatómica, en la síntesis de epibatidina. Por un lado, ha sido empleada para la síntesis de ciclohexilaminas 4-sustituidas,<sup>69</sup> intermedios útiles en aproximaciones basadas en la sustitución nucleófila intramolecular (*vide supra*). Se reseñan aquí, sin embargo, aquellos ejemplos en los que se utiliza esta reacción para formar el esqueleto de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano, a partir de pirroles y diferentes dienófilos. Como veremos, a pesar de ser el método más convergente para la síntesis del esqueleto heterocíclico de interés, no carece de dificultades.

Estas dificultades están relacionadas principalmente con dos factores. En primer lugar, el carácter aromático del pirrol limita seriamente su reactividad frente a la cicloadición [4+2], al contrario que ocurre con sus homólogos de aromaticidad reducida o inexistente como el furano o el ciclopentadieno. En la reacción con dienófilos derivados de ácidos dicarboxílicos de etileno o acetileno, a los que es inerte en condiciones usuales de cicloadición, la utilización de condiciones más enérgicas da lugar mayoritariamente a productos de adición Michael en C2.<sup>1</sup> Con el objeto de activar al pirrol frente a esta reacción se han diseñado diversas metodologías, que han sido utilizadas tanto para la síntesis de 7-azabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dienos como de 7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-enos, ambos intermedios útiles en la síntesis de epibatidina. Dichas estrategias<sup>1</sup> se basan en la disminución de la aromaticidad del pirrol, bien por adición de ácidos de Lewis o por *N*-sustitución del pirrol con grupos electroattractores;

el uso de altas presiones para favorecer la reacción, dada la disminución de la entropía en el curso de la misma; o la aceleración de la reacción por aplicación de ultrasonidos, que además permite llevar a cabo la reacción a bajas temperaturas estabilizando así el producto final.

El segundo factor que influye en el escaso éxito de las reacciones de cicloadición de pirroles es, precisamente, la baja estabilidad térmica, fotoquímica y en medios ácidos o básicos de los cicloaductos resultantes, dando lugar a reacciones de retrocicloadición o retro-Mannich seguida de rearomatización.<sup>79</sup> Hasta tal punto que esta reacción, seguida de una etapa de retrocicloadición a altas temperaturas, ha sido utilizada para la síntesis de pirroles 3,4-disustituídos, difíciles de preparar por otros métodos.<sup>1</sup> Por tanto, a las estrategias reseñadas en el párrafo anterior para lograr productos Diels-Alder a partir de pirroles se han de añadir aquellas que contribuyen a la estabilización de producto final. De hecho, se ha propuesto ésta como otra posible razón por la cual los ácidos de Lewis favorecen la reacción.

La estabilización de los cicloaductos se ha conseguido también por coordinación con complejos metálicos,<sup>79</sup> de modo que se puede incluso realizar transformaciones sintéticas manteniendo el esqueleto azabíclico intacto una vez formado. Se da el caso de que si el metal está coordinado con el pirrol previamente, éste se activa frente a cicloadiciones 1,3-dipolares al ser transformado en un iluro de azometino, de forma alternativa a la reacción de Diels-Alder y como veremos más adelante.



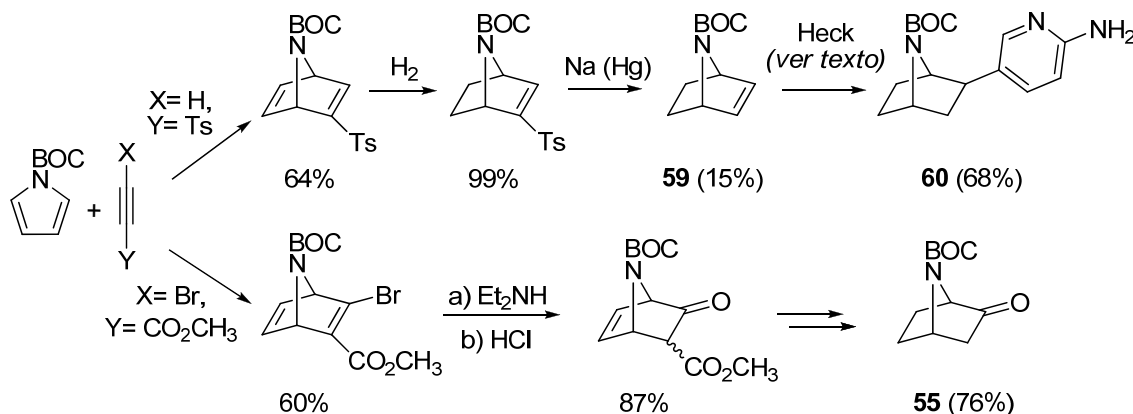
Esquema 6.

En cuanto al dienófilo idóneo, mientras que se conoce contados ejemplos de la reacción intramolecular de derivados de pirrol con alquenos no activados, como la síntesis de **57** a partir de **56** (esquema 6),<sup>80</sup> la versión intermolecular suele requerir altas presiones, por lo que no es de aplicación general. Existen, sin embargo, numerosos ejemplos de reacciones con derivados acetilénicos, siendo éstos los dienófilos más

<sup>79</sup> González, J.; Koontz, J.I.; Hodges, L.M.; Nilsson, K.R.; Neely, L.K.; Myers, W.H.; Sabat, M.; Harman W.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3405.

<sup>80</sup> Ciganek, E. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1512.

frecuentemente utilizados en las síntesis de epibatidina que siguen esta aproximación. En el esquema 7 se exponen ejemplos de las dos vías típicas en el uso de acetilenos, y los intermedios que permite obtener.<sup>81,82</sup>



Esquema 7. Variantes de la aproximación Diels-Alder para la síntesis de epibatidina y análogos según el derivado acetilénico usado.

El intermedio más frecuentemente pretendido siguiendo esta metodología es el alqueno **59** que, tras acoplamiento reductivo de Heck con una yodopiridina convenientemente funcionalizada en presencia de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Bu}_4\text{NCl}$  y  $\text{KO}_2\text{CH}$ , permitió en este caso llegar a un intermedio avanzado (**60**, esquema 7). El intermedio **60** ha sido transformado en epibatidina<sup>83</sup> a través de la correspondiente sal de diazonio en un 72% de rendimiento.

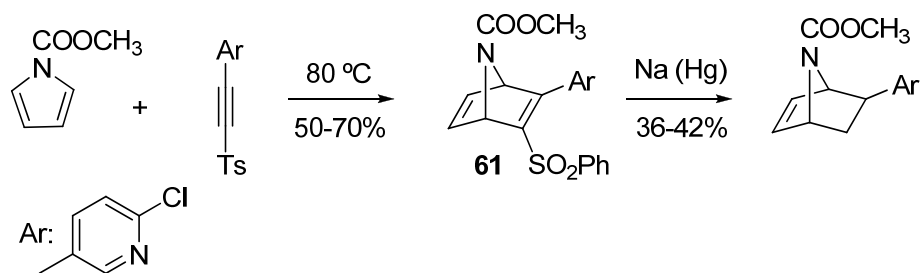
La primera síntesis publicada según esta aproximación,<sup>84</sup> del mismo año que la primera síntesis de epibatidina,<sup>60</sup> empleaba una reacción de Diels-Alder para obtener el esqueleto de 7-azanorbornadieno de la estructura **61**. Según se recoge en el esquema 8, un *N*-carboalcoxipirrol se hizo reaccionar con un sulfonilacetileno, convenientemente funcionalizado con el anillo de 6'-cloropiridina. El grupo fenilsulfonilo se eliminó por tratamiento con  $\text{Na-Hg}$ , en una reacción con rendimientos más bien moderados. Posteriormente, se han publicado otras alternativas más eficaces a esta desulfonación, concretamente en condiciones radicálicas<sup>83</sup> ( $\text{AIBN}$ ,  $\text{HSnBu}_3$ ).

<sup>81</sup> Dolci, L.; Dolle, F.; Valette, H.; Vaufrey, F.; Fuseau, C.; Bottlaender, M.; Crouzel, C. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *1*, 467.

<sup>82</sup> Zhang, C.; Trudell, M.L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7189.

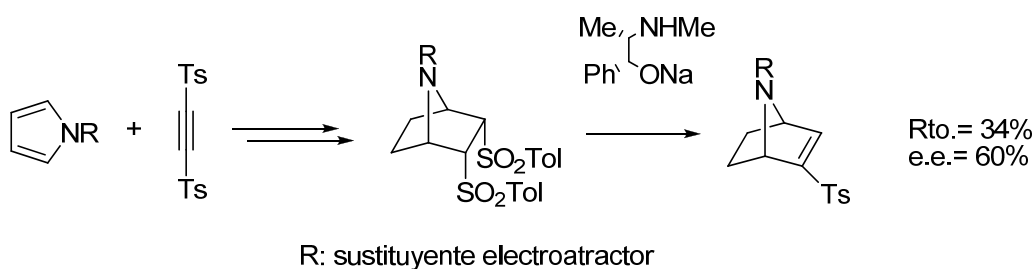
<sup>83</sup> Carroll, F.I.; Liang, F.; Navarro, H.A.; Brieady, L.E.; Abraham, P.; Damaj, M.I.; Martin, B.R. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2229.

<sup>84</sup> Huang, D.F.; Shen, T.Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4477.



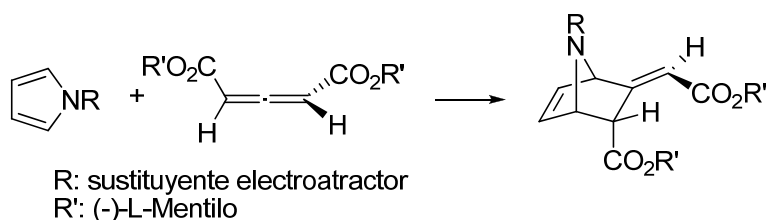
Esquema 8.

La obtención del intermedio insaturado típico **59** (esquema 7) limita la síntesis de derivados a versiones no enantioselectivas, dado su carácter simétrico, excepto en casos en que la propia reacción de acoplamiento de Heck sea asimétrica allí donde se utilicen ligandos quirales.<sup>85</sup> Otra posible solución al problema de la simetría del intermedio es la síntesis de las bis-sulfonas del esquema 9. Su posterior eliminación<sup>86</sup> por medio de bases quirales da lugar a productos no racémicos (esquema 9).



Esquema 9. Eliminación enantioselectiva de sulfonato para la síntesis asimétrica de intermedios útiles en la síntesis de epibatidina.

Otra versión enantioselectiva es la cicloadición entre pirroles *N*-funcionalizados y alenos quirales<sup>87</sup>, recogida en el esquema 10. Convenientemente, el aleno asimétrico de partida se puede resolver en sus enantiómeros por cristalización.



Esquema 10. Reacción asimétrica de Diels-Alder con alenos.

<sup>85</sup> Namyslo, J.C.; Kaufmann, D.E. *Synlett* **1999**, 6, 804.

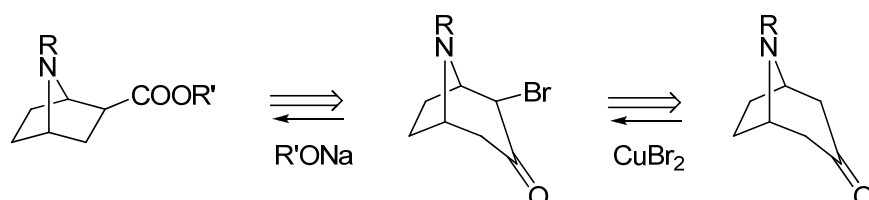
<sup>86</sup> Jones, C.J.; Simpkins, N.S.; Giblin, G.M.P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1023.

<sup>87</sup> Node, M.; Nishide, K.; Fujiwara, T.; Ichihashi, S. *Chem. Commun.* **1998**, 2363.

En general, las secuencias sintéticas más recientes utilizando esta aproximación aún sufren algunos de los inconvenientes típicos descritos al principio de la sección, como la falta de estabilidad de los productos finales<sup>88</sup> o el uso de dienófilos no comerciales que requieren pasos previos de síntesis.<sup>89</sup>

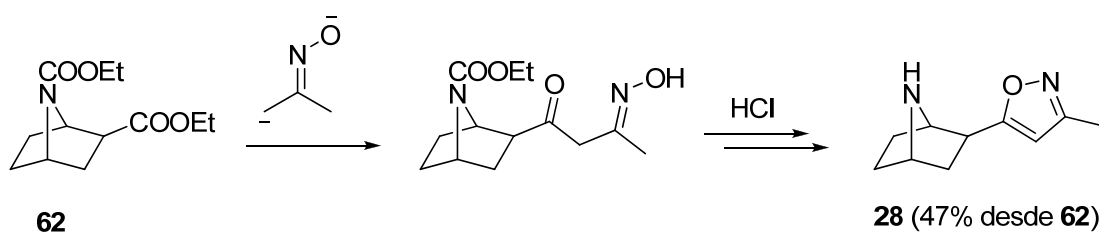
### I.B.3. Estrategia basada en el reordenamiento de Favorskii en derivados de tropinona

Esta aproximación, introducida por Bai y colaboradores en 1996,<sup>90</sup> llega al esqueleto azabíclico deseado en sólo dos pasos desde tropinona, un producto de partida comercial de bajo coste que posee un esqueleto relacionado (esquema 11).



Esquema 11. Análisis retrosintético de la obtención de 7-azabiclo[2.2.1]heptanos por reordenamiento de Favorskii de derivados de tropinona.

Esta metodología ha sido usada con éxito para la síntesis de ciertos análogos,<sup>44,91</sup> (esquema 12) para la que resulta muy conveniente al situar un grupo éster en el anillo 7-azanorbornánico como resultado del reordenamiento de Favorskii. Esta aproximación ha sido utilizada, sin embargo, con resultados variables.<sup>92,93</sup>



Esquema 12. Síntesis de epiboxidina (28).

<sup>88</sup> Cossu, S.; Peluso, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4015.

<sup>89</sup> Moreno-Vargas, A.; Vogel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3173.

<sup>90</sup> a) Xu, R.; Chu, G.; Bai, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1463; b) Bai, D.; Xu, R.; Chu, G.; Zhu, X. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4600.

<sup>91</sup> Che, D.; Wegge, T.; Stubbs, M.T.; Seitz, G.; Meier, H.; Methfessel, C. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 47.

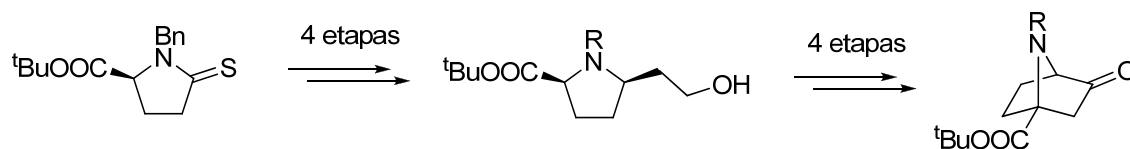
<sup>92</sup> Gómez-Sánchez, E.; Marco-Contelles, J. *J. Het. Chem.* **2006**, 1455. Ver Anexo.

<sup>93</sup> T. E. Anjeh, T. L. Fevig, J. P. Lawson, D. P. Walker and D. G. Wishka, *PCT Int. Appl. WO* 2004 074292 (2004).

#### 1.B.4. Estrategias basadas en la ciclación de derivados de pirrolidina 1,3-sustituidos

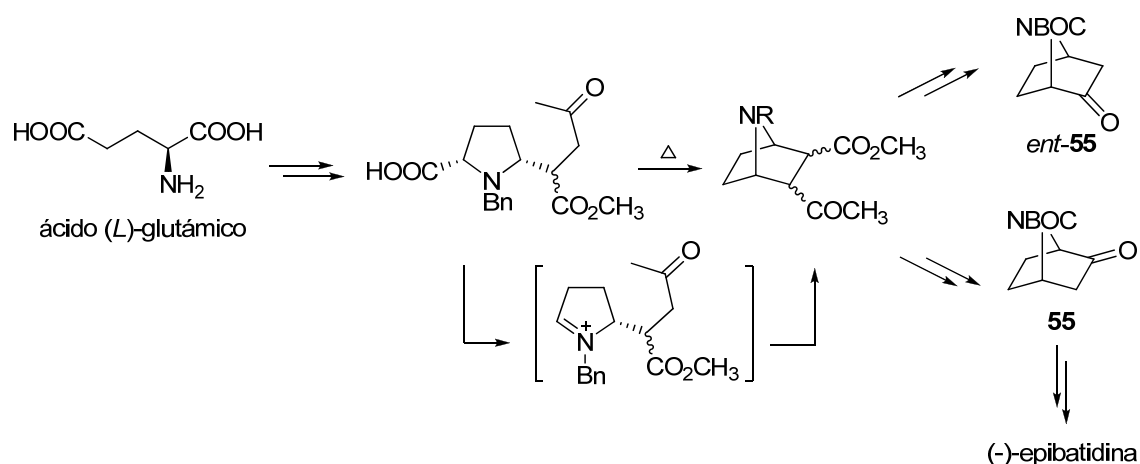
Se engloban bajo este epígrafe diversas aproximaciones cuyo nexo común es el producto de partida de la ciclación intramolecular que da lugar al esqueleto de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano, es decir, pirrolidinas 1,3-sustituidas.

Un modo de efectuar dicho cierre en estas estructuras es situando un sustituyente electroatractor que estabilice una carga negativa en C2 ó C5 de la pirrolidina, y un grupo saliente debidamente situado en una cadena lateral, tal y como propusieron Campbell y Rapoport.<sup>94</sup> En este trabajo, el grupo electroatractor elegido fue el *t*-butoxicarbonilo, que quedó situado en uno de los carbonos puente del azabicyclo y se eliminó posteriormente utilizando química radicalica (esquema 13).



Esquema 13.

Una versión enantioselectiva de la síntesis de epibatidina siguiendo esta aproximación fue desarrollada<sup>95</sup> a partir del ácido (*L*)-glutámico, a través de los intermedios que se muestran en el esquema 14, para conducir a los enantiómeros de la cetona **55** de forma divergente y estereocontrolada.

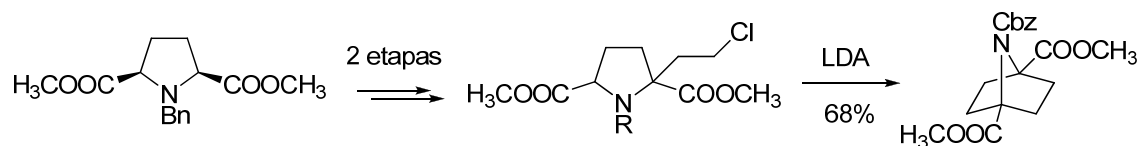


Esquema 14.

<sup>94</sup> Campbell, J.A.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6313.

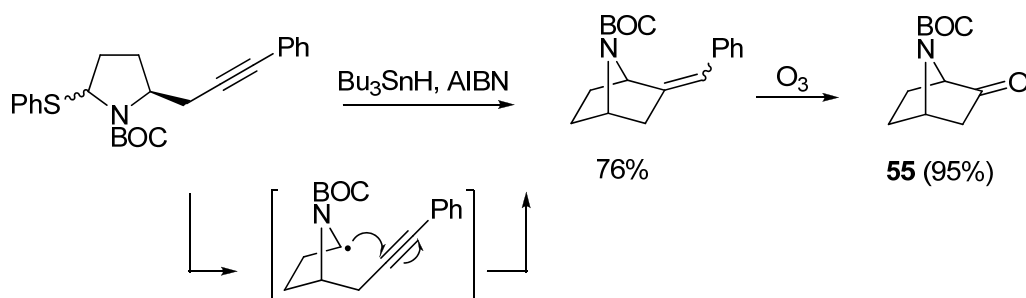
<sup>95</sup> Hernández, A.; Marcos, M.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2683.

Aunque no ha sido aplicada a la síntesis de epibatidina o análogos, recientemente se ha publicado<sup>96</sup> una secuencia sintética que aprovecha la acidez de un hidrógeno en posición  $\alpha$  con respecto a un metiléster para efectuar el cierre C1-C2 del esqueleto azabíciclico por ataque sobre una cadena lateral clorada (esquema 15).



Esquema 15.

La única versión radicalica del ensamblaje del anillo de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano publicada hasta la fecha<sup>97</sup> sigue esta estrategia. Utilizando también derivados de pirrolidina 2,5-sustituídos se obtuvo la cetona **55** según el esquema 16.



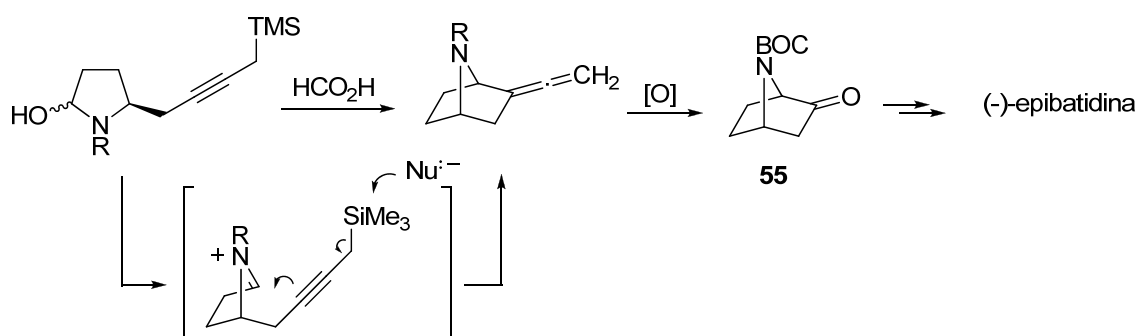
Esquema 16. Aproximación radicalica a la síntesis de intermediarios útiles para la obtención de epibatidina.

La versión aniónica de esta ciclación, con alenos como intermediarios aislables (esquema 17), permitió obtener la cetona **55**.<sup>98</sup>

<sup>96</sup> Kubyshkin, V.S.; Mikhailiuk, P.K.; Komarov, I.V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4061.

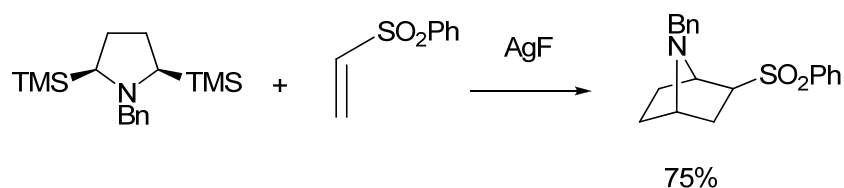
<sup>97</sup> Clive, D.L.J.; Yeh, V.S.C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4789.

<sup>98</sup> Karstens, W.F.J.; Moolenaar, M.J.; Rutjes, F.P.J.T., Grabowska, U.; Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8629.



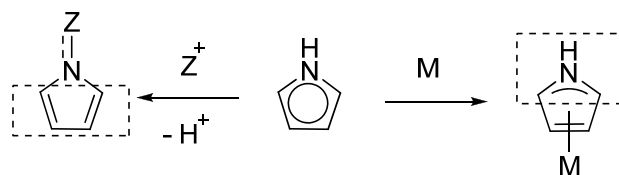
Esquema 17. Ciclación intramolecular asistida por sustituyentes sililados para la obtención de epibatidina.

La utilización de iluros de azometino, generados asimismo a partir de una pirrolidina 2,5-disustituída, ha encontrado también cierta utilidad. En la propuesta de Pandey,<sup>99</sup> más reciente, se hizo reaccionar la 2,5-bis-trimetilsililpirrolidina del esquema 18 con un dipolarófilo en presencia de una sal de plata, ocurriendo en estas condiciones una cicloadición dipolar [3+2] que dió lugar al derivado azabíclico correspondiente de manera estereoselectiva.



Esquema 18.

También se utilizaron iluros de azometino, esta vez generados a partir de un pirrol, para obtener productos relacionados con el éster **62** (esquema 12). De hecho, la reactividad de los pirroles puede ser dramáticamente modificada por coordinación con un complejo de osmio,<sup>79,95</sup> cambiando así su comportamiento aromático por el de un iluro de azometino capaz de dar lugar a cicloadiciones 1,3-dipolares, tal y como se muestra en el esquema 19.

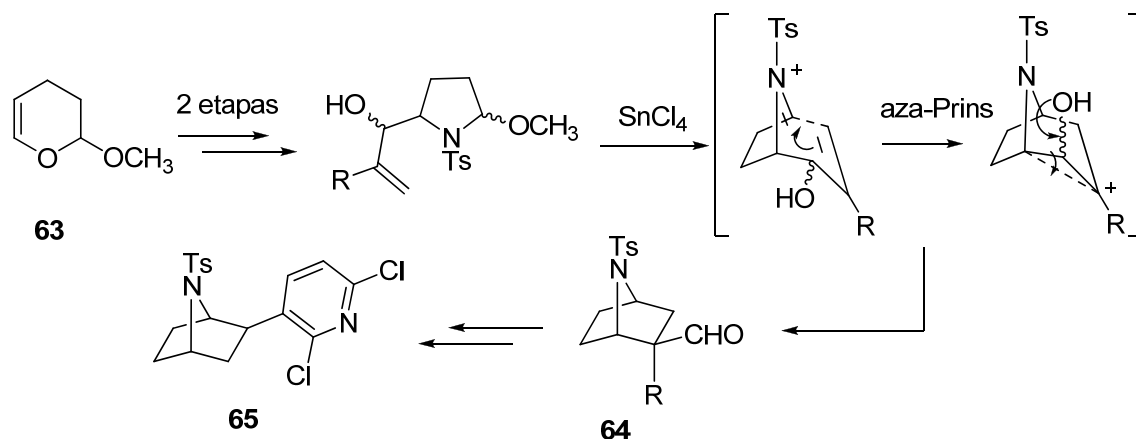


Esquema 19. Localización de la densidad electrónica del pirrol con un sustituyente electroatrayente (iqda.) y por coordinación con un metal (dcha.).

<sup>99</sup> Pandey, G.; Laha, J.K.; Lakshmaiah, G. *Tetrahedron* **2002**, 58, 3525.



Entre las propuestas más recientes para la síntesis del esqueleto de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano se encuentra la síntesis del aldehído **64**, descrita por Armstrong (esquema 20). Esta aproximación se basa en un reordenamiento secuencial aza-Prins-pinacol, donde partiendo de una pirrolidina 2,5-disustituida y a través de un ión iminio se llega al aldehído **64** (11% desde **63**), que permite obtener análogos del tipo **65**.



Esquema 20.

En general, las estrategias por formación del enlace C1-C2 no permiten alcanzar intermedios de la versatilidad de **55**, **59** ó **62** de forma tan directa como las aproximaciones anteriores, requiriéndose diversos pasos sintéticos para la obtención de precursores directos del esqueleto azabíclico. A pesar de dar entrada a nuevos intermedios, que permitirían la síntesis de análogos de epibatidina menos accesibles por otros métodos, las largas secuencias que ponen en práctica las hacen poco competitivas frente a las estrategias típicas, en especial la ciclación intramolecular y la estrategia basada en la reacción de Diels-Alder.

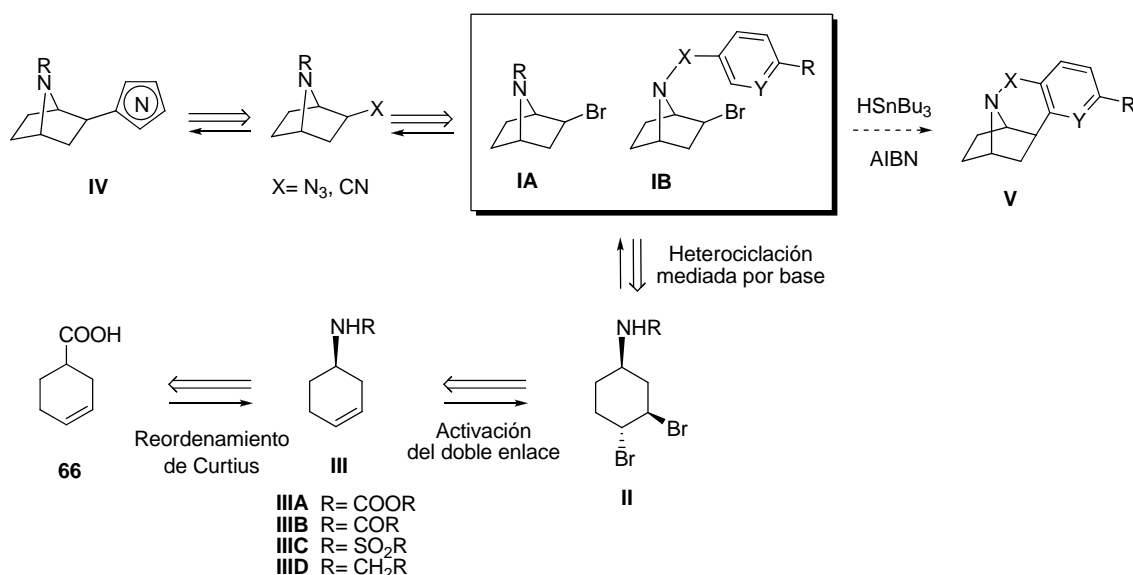
## **II. OBJETIVOS Y METODOLOGÍA**



Los objetivos fundamentales de esta Tesis Doctoral son:

1º) El desarrollo de una metodología sencilla y eficaz para la síntesis del esqueleto de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano a partir de productos comerciales asequibles que permita obtener intermediarios versátiles bromados de tipo **I** (esquema 21). Dichos intermediarios, además de presentar el esqueleto de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano, poseerían además una funcionalidad capaz de ofrecer reactividad adicional;

2º) La síntesis de análogos heterocíclicos (**IV**) y conformacionalmente restringidos (**V**) (esquema 21) de epibatidina, nuevas moléculas de potencial interés farmacológico, a partir de los aductos de fórmulas generales **IA** y **IB** por transformaciones tanto iónicas como radicálicas.



Esquema 21.

De este modo, a partir de un intermedio genérico **I** se posibilitaría la síntesis de moléculas estructuralmente diversas, en una aproximación divergente. Frente a los intermediarios típicos más usados en la síntesis de epibatidina y análogos, como son la cetona **55**<sup>82</sup> y el alqueno **59**<sup>81</sup> (esquemas 3, 7 y 14), se propone un intermedio con un buen grupo saliente en posición C2 que permita una amplia reactividad. El uso de este intermedio no ha sido hasta ahora explotado en la síntesis de epibatidina más que como vía de obtención del alqueno **59**.

Proponemos la síntesis directa de los intermedios de tipo **I** a partir de los dibromuros **II**. La adecuada disposición 1,4-*trans* entre el grupo nitrogenado en C1 y el bromuro en C4 habría de facilitar la ciclación intramolecular. Esta etapa tendría lugar en presencia de una base, por abstracción del hidrógeno de una funcionalidad nitrogenada correctamente elegida. Se evitaría de este modo la necesidad de poseer una amina libre, permitiendo mantener el grupo R sobre la funcionalidad nitrogenada y ofreciendo así una ventaja clara sobre otras metodologías.<sup>72</sup>

Las moléculas objetivo tipo **IV** y **V** (esquema 21) tendrían un potencial uso farmacológico por su analogía con epibatidina. Independientemente de su actividad, asistirían en la creación de modelos computacionales mejorados del centro activo, y a la validación de los modelos existentes del farmacóforo del receptor nicotínico  $\alpha 4\beta 2$ . Como hemos visto, este receptor está involucrado en la actividad antinociceptiva de epibatidina y en las enfermedades de Parkinson y Alzheimer, entre otras.

Al diseñar la estructura general de los análogos de epibatidina objetivo de esta Tesis Doctoral se han tenido en cuenta las directrices que sugieren los estudios previos sobre el farmacóforo, así como la información limitada que existe sobre el centro activo de receptor nicotínico, según lo descrito en la *Introducción*. Así, el modelo de farmacóforo comúnmente aceptado incluye como elementos fundamentales:<sup>11</sup> (i) un átomo de nitrógeno cargado positivamente, capaz de actuar como dador en un enlace de hidrógeno, que en estructuras relacionadas con epibatidina suele estar localizado en el nitrógeno del sistema 7-azabíciclico, (ii) un átomo de nitrógeno, situado generalmente en un sistema aromático, que actuara como aceptor en un enlace de hidrógeno con un centro dador del receptor, y (iii) un sistema  $\pi$  que pudiera dar lugar a interacciones  $\pi$ - $\pi$  con otro sistema igualmente insaturado del receptor.

Por todo ello, se propone la síntesis de derivados de epibatidina con la fórmula general **IV** (esquema 21), que presenten heterociclos nitrogenados aromáticos con diferente número de heteroátomos en un anillo de cinco eslabones. Heterociclos tales como triazoles y tetrazoles han sido hasta el momento escasamente estudiados en la literatura. A pesar de no haber suscitado demasiado interés, merecen según lo anteriormente expuesto un análisis químico-farmacológico pormenorizado.

Asimismo, por su especial valor en la definición de los elementos esenciales de moléculas biológicamente activas con respecto a la interacción con el correspondiente receptor, se ha prestado especial atención a la síntesis de análogos conformacionalmente restringidos de fórmula general **V** (esquema 21).

Entre las limitaciones que la síntesis puede imponer en el diseño de estas moléculas con potencial interés biológico está la configuración relativa del C2 del esqueleto de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano. De hecho, es bien sabido que los análogos 2-*endo*-sustituídos de epibatidina carecen de las propiedades farmacológicas de los correspondientes compuestos *exo*-sustituídos.<sup>2,3</sup>

Nuestro interés por los análogos conformacionalmente restringidos de epibatidina, por un lado, y la necesidad de obtener análogos *exo*-sustituídos, por otro, nos llevará a considerar estrategias sintéticas basadas en la utilización de radicales libres, que nos permitan llegar a los compuestos tipo **IV** y **V** a partir de **IA** y **IB**. Dichas estrategias, cuyos precedentes sobre compuestos norbornánicos relacionados predicen un ataque preferente por la cara  $\beta$  para rendir productos de tipo 2-*exo*, serán por todo ello objeto prioritario de estudio.

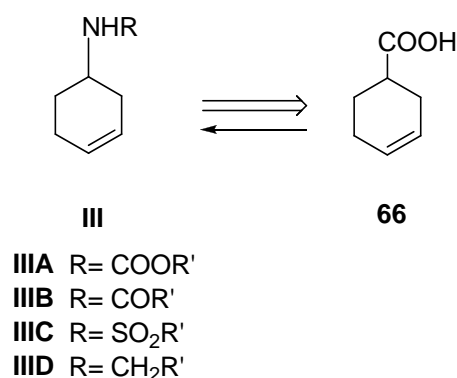


### **III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS**



### III.A. SÍNTESIS DE CICLOHEXENOS NITROGENADOS

De acuerdo con los objetivos y la estrategia propuesta para la síntesis de los precursores nitrogenados **III** (ver esquema 21, *Objetivos y Metodología*), seleccionamos el ácido 3-ciclohexencarboxílico **66** como producto de partida (ecuación 1), un compuesto comercial y asequible que ha sido utilizado en la síntesis de ciertos carbamatos y amidas de ciclohexilaminas, en base a la reacción de Curtius.<sup>66</sup>



Ecuación 1.

#### III.A.1. Síntesis de N-carbonilderivados

##### III.A.1.a. Carbamatos. Reordenamiento de Curtius.

En el caso de los carbamatos **67-72**, las condiciones habituales de la reacción de Curtius modificada por Yamada<sup>100</sup> (1.2 equiv de difenilfosforilazida, DPPA, 1.0 equiv de Et<sub>3</sub>N, tolueno) usando diferentes alcoholes en exceso y cantidades catalíticas de CuCl<sup>101</sup> ( $\leq 0.1$  equiv) dieron buenos resultados (tabla 2).

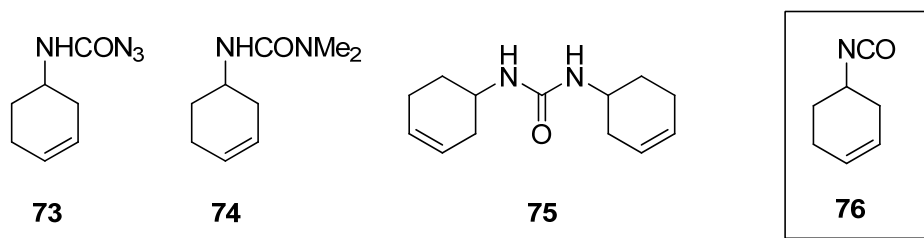


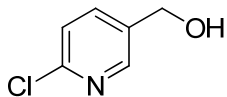
Figura 14.

<sup>100</sup> Shiori, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203.

<sup>101</sup> (a) Duggan, M.E.; Imagire, J.S. *Synthesis* **1989**, 131; (b) Jacobi, P.A.; Murphree, S.; Rupprecht, F.; Zheng, W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2413.

El uso de otros disolventes, como el alcohol reactivo o mezclas del mismo con DMF, dio lugar a mezclas de reacción más complejas, en las que, además de los carbamatos esperados, se pudo aislar<sup>102</sup> la carbamoilazida **73** y las ureas **74** y **75** (figura 14). La carbamoilazida **73** es un subproducto conocido<sup>103</sup> de esta reacción, que aparece por adición de trazas de ácido hidrazoico en el medio de reacción sobre el isocianato intermedio **76**. Las ureas **74** y **75** provienen, respectivamente, del ataque de dimetilamina, producto de degradación de dimetilformamida, y del ácido de partida sobre el isocianato.

Tabla 2. Obtención de los carbamatos **67-72**.

Entrada	ROH	Producto (Rendimiento)
1	CH <sub>3</sub> OH	<b>67</b> (76%)
2	<i>t</i> -BuOH	<b>68</b> (85%)
3	PhCH <sub>2</sub> OH	<b>69</b> (74%)
4		<b>70</b> (90%)
5	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> OH	<b>71</b> (74%)
6	HC≡CCH <sub>2</sub> OH	<b>72</b> (81%)

### III.A.1.b. Amidas y sulfonamidas.

A fin de expandir la utilidad de nuestra aproximación se estudió la posibilidad de obtener diferentes amidas y sulfonamidas como precursores de tipo **IIIB** y **IIIC** (figura 14).

#### III.A.1.b.i. Reordenamiento de Curtius

Para ello se estudió la reacción de diferentes ácidos con el isocianato **76**, tal y como ha sido descrito.<sup>72</sup> En la tabla 3 se presentan los resultados obtenidos.

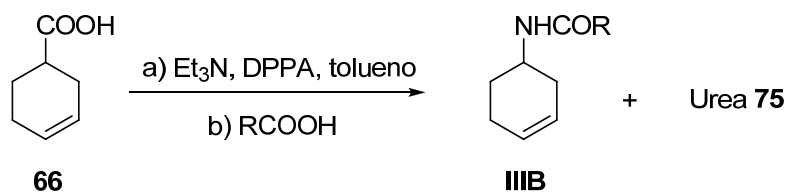
Como se puede ver en la entrada 1 (tabla 2), la reacción transcurre con muy buen rendimiento en el caso de la trifluoroacetamida **77**. Siguiendo el procedimiento **A**, una vez generado el isocianato intermedio se calienta a reflujo durante una noche en

<sup>102</sup> Gómez-Sánchez, E.; Marco-Contelles, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1207. Ver Anexo.

<sup>103</sup> Ninomiya, K.; Shioiri, T.; Yamada, S. *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 2151.

presencia de ácido trifluoroacético, dando lugar al producto esperado en un 76% de rendimiento.<sup>104</sup>

Tabla 3. Obtención de las amidas **77-80**.



Entrada	R=	Procedimiento <sup>a</sup>	Producto (Rto.)	Urea <b>75</b>
1	CF <sub>3</sub>	<b>A</b>	<b>77</b> (81%)	-
2	CH <sub>3</sub>	<b>A</b>	<b>78</b> (41%)	32%
3		<b>B</b>	<b>78</b> (65%)	20%
4	CH=CH <sub>2</sub>	<b>A</b>	<b>79</b> (12%)	- <sup>c</sup>
5		<b>B</b>	<b>79</b> (66%)	14%
6	2'-Cloro-nicotínico	<b>A</b>	- <sup>b</sup>	- <sup>c</sup>
7		<b>B</b>	<b>80</b> (6%)	

a) Procedimiento **A**: 2.58 equiv ácido, 14-16 h reflujo, procedimiento **B**: 5 equiv ácido, cat. CuCl, 2 h reflujo; b) No se pudo aislar ninguna fracción del producto final; c) Se detectó la presencia de urea **75**, que no se aisló.

Para el resto de los ácidos estudiados, la síntesis de amidas a partir del isocianato intermedio **76** siguiendo el procedimiento **A** dio lugar a rendimientos de bajos a moderados. En algunos casos, la utilización de CuCl en cantidades catalíticas, siguiendo el procedimiento utilizado previamente para los alcoholes (procedimiento **B**) fue una alternativa conveniente, obteniéndose rendimientos superiores al 60% (tabla 3, entradas 3 y 5) donde en ausencia de CuCl se daban rendimientos moderados o muy bajos (entradas 2 y 4). En el caso de la 2'-cloronicotinamida de las entradas 6 y 7, mientras que mediante el procedimiento **A** no se pudo aislar la amida esperada, la utilización de CuCl permitió caracterizar dicho producto, **80**, obtenido en un rendimiento muy bajo.

Allí donde los rendimientos fueron menores se aislaron, por lo general, cantidades importantes de la urea **75**. Se ha descrito que estas ureas son subproductos típicos de la síntesis de amidas en condiciones de reordenamiento de Curtius, dependiendo su

<sup>104</sup> Pfister, J.R.; Wymann, W.E. *Synthesis* **1983**, 38.

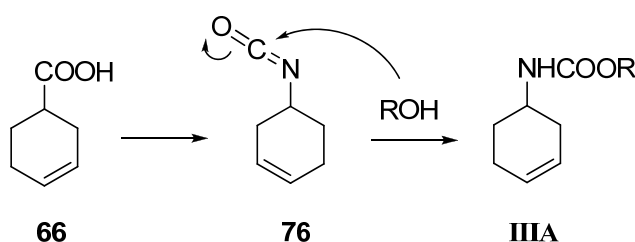
formación del  $pK_a$  del ácido utilizado y de la temperatura. Así, se ha descrito que ácidos fuertes favorecen la formación de la amida<sup>105</sup> frente a la urea.

Especialmente reveladora resulta la comparación de los resultados obtenidos para la trifluoroacetamida **77** y la acetamida **78**. En ausencia de CuCl (procedimiento **A**) el rendimiento obtenido de trifluoroacetamida duplica al de la acetamida. Es indudable que el efecto electroatractor  $-I$  de los sustituyentes flúor está favoreciendo esta reacción, siendo destacable, sin embargo, que la reacción con ácido acrílico ó 2'-cloronicotínico (tabla 3, entradas 4, 6) no dé, sin embargo, buenos resultados.

En los dos últimos casos, la disminución del número de equivalentes de ácido usados en experimentos siguiendo el procedimiento **B** (2.58 y 1.2 equiv, respectivamente) supuso únicamente una ligera mejora en la obtención de las amidas correspondientes, de las que se obtuvo un rendimiento del 16 y 11%, respectivamente.

Asimismo, experimentos siguiendo los procedimientos **A** y **B** utilizando los ácidos benzoico, propiólico y crotonico tampoco dieron resultados positivos.

Mientras que en el reordenamiento de Curtius la capacidad migratoria del ácido de partida es esencial para alcanzar el isocianato intermedio, la diferencia de resultados en la síntesis de carbamatos y amidas depende de la etapa posterior de ataque nucleófilo. El mecanismo de esta segunda etapa es bien diferente para ambos casos. En los carbamatos se trata de un simple ataque nucleófilo del alcohol sobre el isocianato (esquema 22), de ahí que esta reacción sea catalizada por ácidos de Lewis o ácidos próticos, que estarían aumentando el carácter electrofilo del grupo carbonílico.<sup>101a</sup>

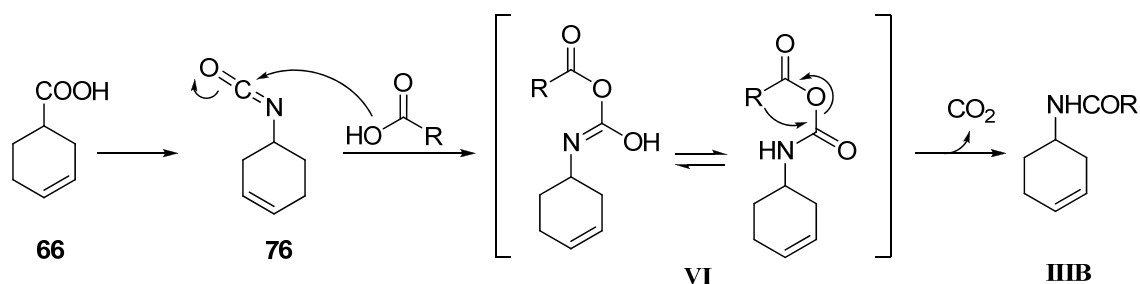


Esquema 22.

La capacidad migratoria del grupo R es, sin embargo, crucial en el caso del ataque del ácido, según el mecanismo del esquema 23, que está de acuerdo con resultados de experimentos de marcaje isotópico.<sup>106</sup>

<sup>105</sup> Smith, P. A. S., *Org. React.*, **1946**, 3, 337.

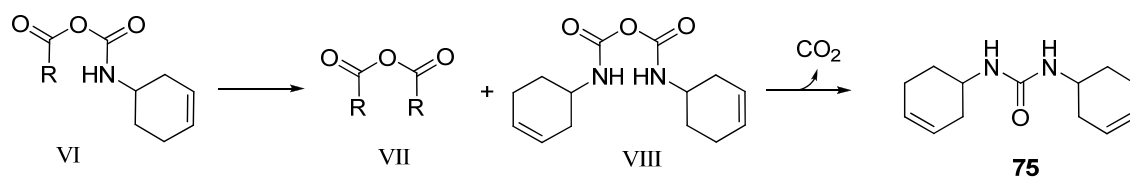
<sup>106</sup> Fry, A. J. *Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2686.



Cuando se trata de grupos R capaces de deslocalizar una carga negativa, como en el caso del grupo  $\text{CF}_3$ , la reacción transcurre con buenos rendimientos. Los grupos de las entradas 4-7 (tabla 3) no serían capaces de deslocalizar esa carga tan favorablemente, lo que explicaría los decepcionantes resultados obtenidos siguiendo el procedimiento **A**.

En el caso de los ácidos acético y acrílico, el uso de  $\text{CuCl}$  en cantidades catalíticas (procedimiento **B**) permitió aislar las amidas esperadas con rendimientos mejorados (tabla 3, entradas 3 y 5). Es decir, que la débil capacidad migratoria del grupo R puede ser compensada en algunos casos por un aumento del carácter nucleófilo del grupo carbonilo.

Por otro lado, el aislamiento de la urea **75** en aquellos casos en los que la amida no fue obtenida como producto principal confirma la presencia del anhídrido mixto **VI**, que puede perder  $\text{CO}_2$  para dar lugar<sup>105</sup> a la amida o a los dos anhídridos simétricos **VII** y **VIII**, del segundo de los cuales proviene la urea por pérdida de  $\text{CO}_2$  (esquema 24).



En el caso del ácido 2-cloronicotínico es posible que entren en juego cuestiones estéricas y no puramente electrónicas.<sup>107</sup> En esta ocasión, el uso de  $\text{CuCl}$  permitió aislar únicamente pequeñas cantidades del compuesto esperado (entrada 7, tabla 3). Otra excepción importante en esta metodología fue el uso de ácido *p*-toluensulfónico, en

<sup>107</sup> a) Smith, M.B.; March, J. en *Advanced Organic Chemistry* John Wiley & Sons, 2001, 5ª ed., p. 1386;  
b) Bachmann, W.E.; Ferguson, J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 2081.

condiciones típicas de reacción con el isocianato proveniente del reordenamiento de Curtius.

Para ambos casos se desarrolló una estrategia de desprotección-acilación sobre los carbamatos **68** y **69** con el objeto de alcanzar el compuesto carbonílico correspondiente, como se detalla a continuación.

### III.A.1.b.ii. Acilación

Ante los decepcionantes resultados obtenidos en ciertos casos (*vide supra*) en la síntesis de amidas siguiendo la estrategia basada en la reacción de Curtius, fue necesario desarrollar una estrategia alternativa que nos permitiera alcanzar de forma eficiente los ciclohexanos nitrogenados de fórmula general **IIIB** y **IIIC** (figura 15).

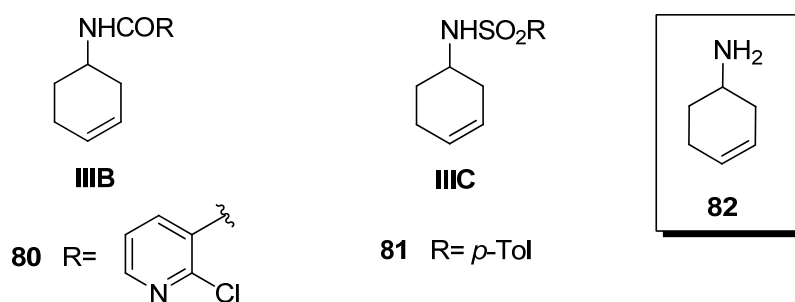
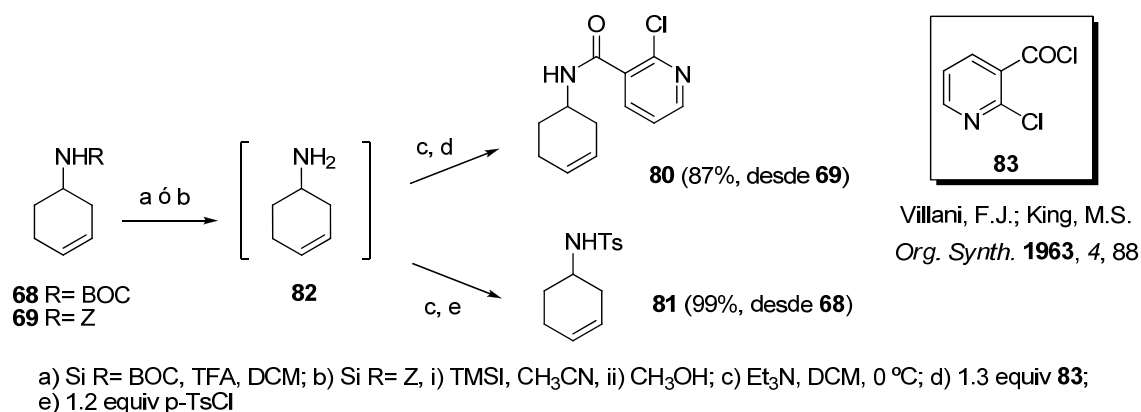


Figura 15.

Esta estrategia se basó en la acilación de la 3-ciclohexenamina, obtenida *in situ* a partir de un carbamato sintetizado previamente por reordenamiento de Curtius (*vide supra*).

Una característica deseable es la compatibilidad de las condiciones de desprotección con respecto a la etapa de acilación posterior, para evitar el aislamiento de la amina intermedia **82** y asegurar un proceso más simple y eficiente. Así se puso en práctica en los casos del bencilcarbamato **69**, del cual se obtuvo la nicotinamida **80**, y del *t*-butoxicarbonyl derivado **68**, para sintetizar la sulfonamida **81**, como se muestra en el esquema 25.

Esta aproximación a amidas y sulfonamidas requiere sintetizar previamente los cloruros de ácido como **83** (esquema 25), que se pueden conseguir por reacción del ácido correspondiente con  $\text{SOCl}_2$ .

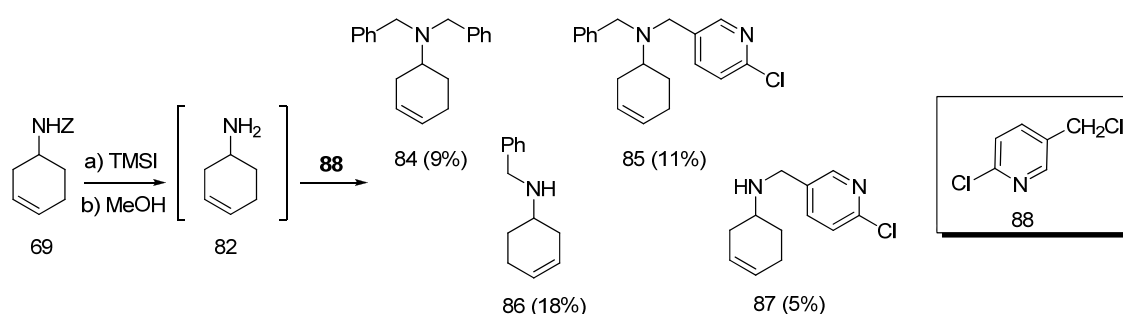


Esquema 25. Síntesis de la 2'-cloronicotinamida **80** y la sulfonamida **81**.

### III.A.2. Síntesis de aminas. Alquilación de carbamatos.

Para disponer de un amplio espectro de precursores nitrogenados que someter a ciclación intramolecular, se propuso también la síntesis de diferentes aminas secundarias.

La primera aproximación que se consideró fue a través de la amina libre **82**,<sup>108</sup> de igual modo que para la obtención de la amida **80** y la sulfonamida **81**. Tras la desprotección del bencilcarbamato **69** por reacción con TMSI, se hizo reaccionar *in situ* a la amina **82** con el dicloroderivado **88**. Sin embargo, no se obtuvieron los resultados esperados (esquema 26), ya que al encontrarse en el medio de reacción un segundo haluro (PhCH<sub>2</sub>I), subproducto de la desprotección del bencilcarbamato con TMSI y capaz a su vez de competir con el cloruro **88** por la amina **82**, se obtuvieron tanto las aminas mono- como las disustituidas, problema típico en la síntesis de alquilaminas a partir de aminas primarias.

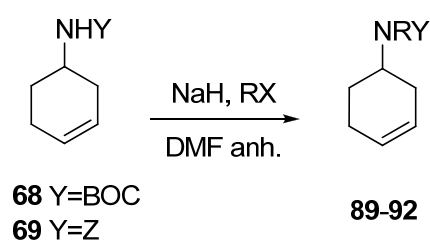


Esquema 26.

<sup>108</sup> Billing, J.; Grundberg, H.; Nilsson, U.J. *Supramol. Chem.* **2002**, 14, 367.

La estrategia de protección-desprotección fue mucho más eficiente, al permitir controlar la extensión de la alquilación. En este caso, los productos **89-92** se obtuvieron con buenos rendimientos (tabla 4) por reacción de carbamatos diferentemente protegidos (BOC, Z), que funcionaron con resultados satisfactorios en la reacción con diversos haluros en presencia de una base como NaH, aunque en reacciones incompletas que requirieron exceso de base y haluro. En cuanto al agente alquilante, la reacción funcionó bien tanto en el caso de cloruros (entradas 1 y 2, tabla 4) como en el de bromuros (entradas 3 y 4, tabla 4), ya sean alílicos o bencílicos.

Tabla 4.



Entrada	Y	RX	Producto (Rendimiento)
1	BOC		<b>89</b> [65% (74%)]
2	Z		<b>90</b> (82%)
3	BOC		<b>91</b> [75% (80%)]
4	BOC		<b>92</b> [68% (78%)]

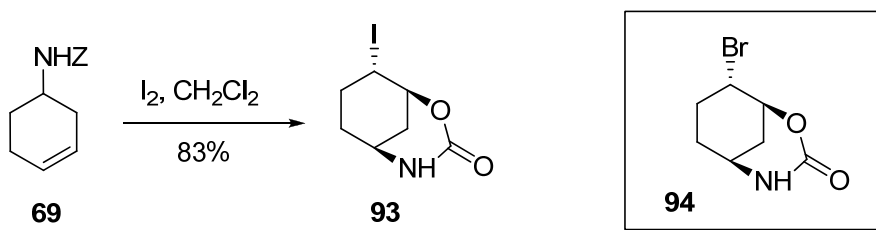


### III.B. ACTIVACIÓN DEL DOBLE ENLACE

De acuerdo con nuestro análisis retrosintético (esquema 21), una vez obtenidos los derivados ciclohexánicos nitrogenados de estructura general **III**, se optó por activar el doble enlace formando un dihaloderivado por adición de halógeno. Así, en la siguiente etapa se permitiría previsiblemente la azaheterociclación intramolecular deseada, considerando la posibilidad de que ello ocurriera convenientemente sin necesidad de desprotección del grupo amino.

#### III.B.1. Iodación

La primera alternativa considerada fue la adición de yodo. Así, pues, se sometió el carbamato **69** a reacción con yodo en diclorometano, obteniéndose exclusivamente el producto de lactamización **93** con un rendimiento del 83% (esquema 27).



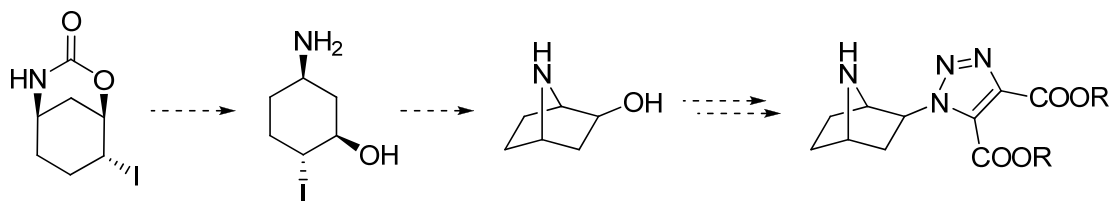
Esquema 27. Iodolactamización por activación del doble enlace del carbamato **69**.

La estructura del producto **93** se ha establecido inequívocamente por el análisis de sus datos espectroscópicos y analíticos, así como por comparación de éstos con los datos espectroscópicos del producto análogo **94**, descrito previamente<sup>109</sup> y que se obtuvo a partir del carbamato **68** por reacción con *N*-bromosuccinimida. En esta comunicación preliminar, los autores identificaron también el yoduro **93** en la reacción de **68** con yodo en presencia de carbonato potásico, aunque no describieron sus datos espectroscópicos.

Sin ser el producto pretendido, **93** es un intermedio potencialmente útil para los objetivos sintéticos que nos habíamos propuesto, tanto más cuanto que se obtiene fácilmente y con buen rendimiento a partir de uno de nuestros precursores. La apertura del carbamato cíclico permitiría obtener un aminoalcohol convenientemente funcionalizado frente a una sustitución nucleófila intramolecular, dada la relación 1,4-

<sup>109</sup> Maier, M.E. y Lapeva, T. *Synlett*, **1998**, 891.

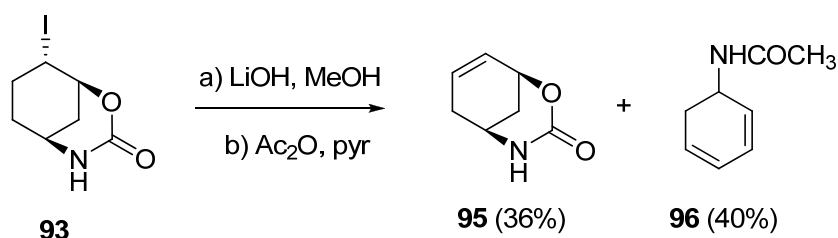
*trans* entre la amina y el grupo saliente (esquema 28). Así, pues, a continuación se investigaron diferentes condiciones de apertura del carbamato.



Esquema 28.

En primer lugar, la utilización de un exceso de LiOH en metanol<sup>110</sup> seguida de acetilación en las condiciones típicas no permitió aislar el aminoalcohol acetilado esperado, sino los productos **95**<sup>67</sup> y **96**<sup>102</sup> (ecuación 2). Dichos productos proceden de la eliminación de HI; en el caso de **96** probablemente tuvo lugar además otra etapa de eliminación con apertura concomitante del ciclo. Cabe mencionar que no se aislaron ni detectaron productos aromáticos en el crudo de esta reacción.

Estas condiciones parecen promover, por tanto, la eliminación de yoduro, reduciendo la utilidad como intermedio de los productos obtenidos.



Ecuación 2.

El ciclohexeno **95** muestra dos señales vinílicas características en el espectro de RMN de <sup>1</sup>H, dos multipletes para los protones de los metinos CHO y CHN (figura 16), así como dos señales a 129.6 y 125.8 ppm en el espectro de RMN de <sup>13</sup>C, confirmándose así la estructura de este compuesto (figura 16). Los datos espectroscópicos de **96** coincidieron con los previamente descritos en la literatura.<sup>102</sup> En el crudo de esta reacción no se pudo detectar presencia de productos de aromatización proveniente de **96**.

<sup>110</sup> Cabanal-Duvillard, I.; Berreen, J.-F.; Royer, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5181.

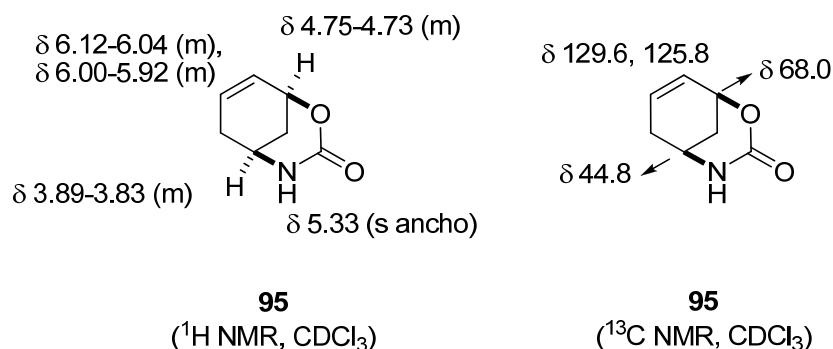
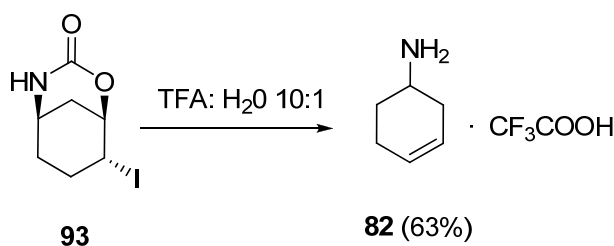


Figura 16. Señales diagnósticas de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C para el carbamato cíclico **95**.

Alternativamente, el uso de TFA/H<sub>2</sub>O<sup>111</sup> produjo similares resultados en cuanto a la eliminación de yoduro, obteniéndose sin embargo la amina **82**, aislada como su trifluoroacetato (ecuación 3), y que coincide en sus datos espectroscópicos con una muestra auténtica del compuesto obtenida por desprotección del bencilcarbamato **69**.



Ecuación 3.

Los intentos de revalorización del iodocarbamato **93** se vieron, por tanto, limitados por la facilidad de la eliminación del yoduro y la apertura del ciclo por ruptura del enlace C-O tanto en condiciones básicas como ácidas, frente a la apertura del carbamato deseada.

### III.B.2. Bromación de los precursores nitrogenados.

#### III.B.2.a. Bromación de carbamatos, amidas y sulfonamida.

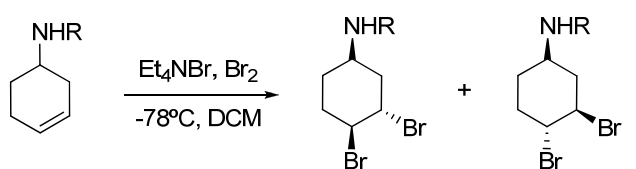
A la vista de estos decepcionantes resultados, y a raíz de la casi simultánea publicación del trabajo de Vasella y Kapferer,<sup>72</sup> se optó por la bromación para activar el doble enlace a fin de sintetizar los derivados dihalogenados clave en nuestra aproximación.

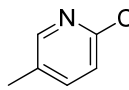
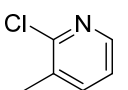
<sup>111</sup> Avenzoza, A.; Cativiela, C.; París, M.; Peregrina, J.M.; Saenz-Torre, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1123.

Según nuestro análisis (esquema 21), sería deseable una activación del doble enlace diastereoselectiva. De este modo, se obtendrían mayoritariamente los derivados 1,4-*trans* disustituídos, intermedios más adecuadamente funcionalizados para efectuar la reacción de ciclación intramolecular que daría lugar al esqueleto de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano. Todo ello, sin perjuicio de que el derivado 1,4-*cis*, obtenido idealmente en pequeñas cantidades, fuera capaz de dar lugar también al esqueleto 7-azabicyclítico en condiciones más enérgicas, tal y como se ha propuesto que tiene lugar en ciertos derivados por isomerización al isómero 1,4-*trans* en las condiciones de reacción.<sup>67,72</sup>

Por ello, se eligió la adición de bromo en presencia de Et<sub>4</sub>NBr a -78 °C, que como ha sido descrito<sup>72</sup> favorece la formación del isómero 1,4-*trans*. Los resultados de la bromación del doble enlace de los derivados descritos en el epígrafe anterior bajo estas condiciones se resumen en la tabla 5.

Tabla 5. Resultados de la bromación de amidas, carbamatos y sulfonamida insaturados.



Ar:      Ar': 

Producto de partida	R	<i>cis:trans</i> <sup>112</sup>	Producto aislado	
			<i>cis</i>	<i>trans</i>
Carbamatos	<b>67</b> COOCH <sub>3</sub>	1:1.5	30% ( <b>97</b> )	52% ( <b>98</b> )
	<b>68</b> COOtBu	1:1.3	38% ( <b>99</b> )	50% ( <b>100</b> )
	<b>69</b> COOCH <sub>2</sub> Ph	1:1.8	25% ( <b>101</b> )	61% ( <b>102</b> )
	<b>70</b> COOCH <sub>2</sub> Ar	1:2.3	30% ( <b>103</b> )	59% ( <b>104</b> )
	<b>71</b> COOCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	1:1.8	20% ( <b>105</b> )	61% ( <b>106</b> )
	<b>72</b> COOCH <sub>2</sub> C≡CH	1:1.7	32% ( <b>107</b> )	56% ( <b>108</b> )
Amidas	<b>77</b> COCF <sub>3</sub>	1:2.9	21% ( <b>109</b> )	72% ( <b>110</b> )
	<b>78</b> COCH <sub>3</sub>	1:2.6	23% ( <b>111</b> )	64% ( <b>112</b> )
	<b>79</b> COCH=CH <sub>2</sub>	1:2.4	23% ( <b>113</b> )	58% ( <b>114</b> )
	<b>80</b> COAr'	1:1.7	12% ( <b>115</b> )	62% ( <b>116</b> )
Sulfonamida	<b>81</b> SO <sub>2</sub> <i>p</i> Tol	1:4.3	20% ( <b>117</b> )	70% ( <b>118</b> )

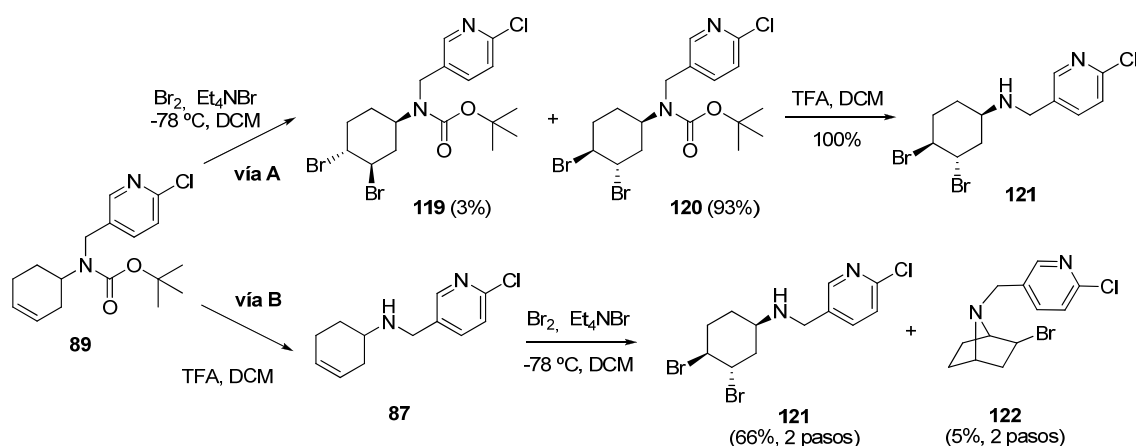
<sup>112</sup> Medido en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN de una muestra del crudo previa purificación.

Del análisis de la tabla 5 resulta evidente que, a pesar de obtenerse cantidades importantes de los isómeros 1,4-*cis*, los rendimientos en isómero 1,4-*trans* (50-72%) justifican la utilidad de esta metodología. Los diastereoisómeros fueron, además, fácilmente separados por cromatografía en columna preparativa.

### III.B.2.b. Bromación de aminas.

Tras la síntesis de las aminas **89**, **91** y **92** por alquilación del sustrato **68**, se exploraron dos posibles vías de síntesis de los derivados dibromados. En la primera (**A**, esquema 36), la etapa de bromación se efectuaría sobre el derivado protegido, ya funcionalizado con el sustituyente alquilo elegido y esperando que el mayor tamaño del agrupamiento  $NR_1R_2$  diera lugar a una mayor diastereoselectividad. En el segundo caso (**B**), la bromación se llevaría a cabo sobre la amina desprotegida.

En el caso del 6'-cloropiridil derivado (esquema 29), la primera vía dio lugar a mejores rendimientos en los correspondientes dibromuros que la bromación de la amina libre **87**, cuya bromación permitió también aislar el derivado 1,4-*cis*-dibromado mayoritariamente aunque con un menor rendimiento. Notablemente, sin embargo, en esta reacción, llevada a cabo a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se aisló ya una pequeña cantidad del 7-azabicyclo[2.2.1]heptano **122**, producto de ciclación intramolecular y objetivo final de esta secuencia sintética. Computacionalmente, tanto la formación del derivado 3-*cis*,4-*trans*-dibromado y posterior ciclación, como la ciclación intramolecular directa sobre el putativo ión epibromonio son alternativas viables que explicarían la aparición de **122**.



Una vez elegida la vía **A** como la más favorable, se procedió a extender la utilidad de la metodología a las aminas protegidas **91** y **92**. En la tabla 6 se recopilan los

resultados obtenidos en la bromación de las aminas **87**, **89**, **91**, y **92** siguiendo las mismas condiciones que las utilizadas para la síntesis de los derivados dibromados de la tabla 5.

Tabla 6. Resultado de la bromación de aminas insaturadas.

Producto de partida	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Producto aislado	
			<i>cis</i>	<i>trans</i>
<b>87</b>	H	CH <sub>2</sub> Ar	66% ( <b>122</b> ) <sup>a</sup>	5% <sup>b</sup>
Aminas	<b>89</b>	COOtBu	93% ( <b>120</b> )	3% ( <b>119</b> )
	<b>91</b>	COOtBu	79% ( <b>123</b> )	1% ( <b>124</b> )
	<b>92</b>	COOtBu	74% (78%, <b>125</b> )	-

a) Rendimiento correspondiente a dos etapas desde **89** (desprotección en TFA/DCM seguida de bromación en las condiciones típicas); b) Aislado como producto ciclado **122**.

### III.B.2.c. Determinación de la configuración relativa de los dibromoderivados obtenidos.

Mientras que el análisis elemental permitió verificar la presencia de dos átomos de bromo en los compuestos recogidos en las tablas 5 y 6, para el estudio de la configuración relativa de cada pareja de isómeros obtenida en la etapa de la bromación fue esencial un estudio cuidadoso de las señales correspondientes a los átomos de hidrógeno en C1, C3 y C4 en los espectros de RMN de <sup>1</sup>H de los derivados ciclohexánicos correspondientes.

Es bien conocido que en disolventes apolares el confórmero diaxial de 1,2-dihalociclohexanos es más estable debido a la repulsión dipolar *gauche* que aparece en la conformación diecuatorial. En el caso de dos átomos de bromo, la preferencia por el confórmero diaxial **A** frente al diecuatorial **B** para el derivado 1,4-*cis* genérico de la figura 17 es ligeramente superior a la habitual para derivados 1,2-dibromados (0.92 kcal mol<sup>-1</sup>)<sup>113</sup> debido a la presencia del sustituyente nitrogenado, que contribuye a aumentar la diferencia al minimizar repulsiones 1,3-diaxiales situándose en posición ecuatorial

<sup>113</sup> Freitas, M.P.; Tormena, C.F.; Oliveira, P.R.; Rittner, R. *THEOCHEM* **2002**, 147, 589.

(por ejemplo, <sup>114</sup> para R=Bn este valor es de 1.89 kcal mol<sup>-1</sup> y para R=COCH<sub>3</sub> de 2.72 kcal mol<sup>-1</sup>, mPW1PW91/6-31G\*/CPCM). En el isómero 1,4-*trans*, sin embargo, la suma de las interacciones 1,3-diaxiales existentes en el conformero **D** resultarían más determinantes que la repulsión *gauche* entre los átomos de bromo, dando lugar a una mayor estabilidad relativa del conformero **C** (por 0.98 y 0.71 kcal mol<sup>-1</sup> para R=Bn y R=COCH<sub>3</sub>, respectivamente).

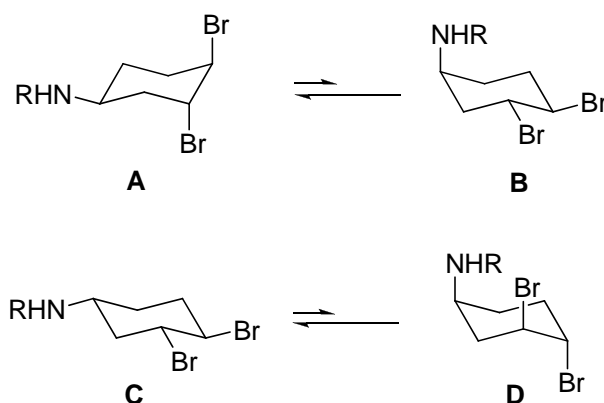


Figura 17.

Estos cálculos teóricos se han corroborado por los valores de las constantes de acoplamiento de los protones H1, H3 y H4, convenientemente asignados gracias a los experimentos bidimensionales (<sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H-COSY y <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-HSQC) en los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C. En general, e independientemente del isómero analizado, H1 muestra constantes de acoplamiento <sup>2</sup>J<sub>ax-ax</sub> de alto valor, indicando la posición ecuatorial del sustituyente nitrogenado. Cuando la medida exacta de los valores de las constantes de acoplamiento de los protones H3 y H4 fue posible, la asignación de la configuración relativa con respecto a C1 de los centros 3 y 4 fue directa; así, valores altos (> 9 Hz) indicaron la existencia de constantes de acoplamiento axial-axial, localizando al bromo en posición ecuatorial e identificando el isómero como 1,4-*trans*, y valores pequeños (~3 Hz) hicieron referencia a protones ecuatoriales, es decir, con el átomo de bromo en posición axial, indicando que se trataba del isómero 1,4-*cis*. La comparación de una zona diagnóstica para los dos isómeros **111** y **112** (figura 18), correspondientes a la bromación de la acetamida **78**, resulta, incluso a simple vista, esclarecedora. Los valores de las constantes de acoplamiento de los protones H2 y H5 han servido igualmente de

<sup>114</sup> Gómez-Sánchez, E.; Soriano, E.; Marco-Contelles, J., enviado para su publicación. Ver *Anexo*.

utilidad para el establecimiento de la configuración relativa de los centros 1, 3 y 4, como se puede ver en la figura 19.

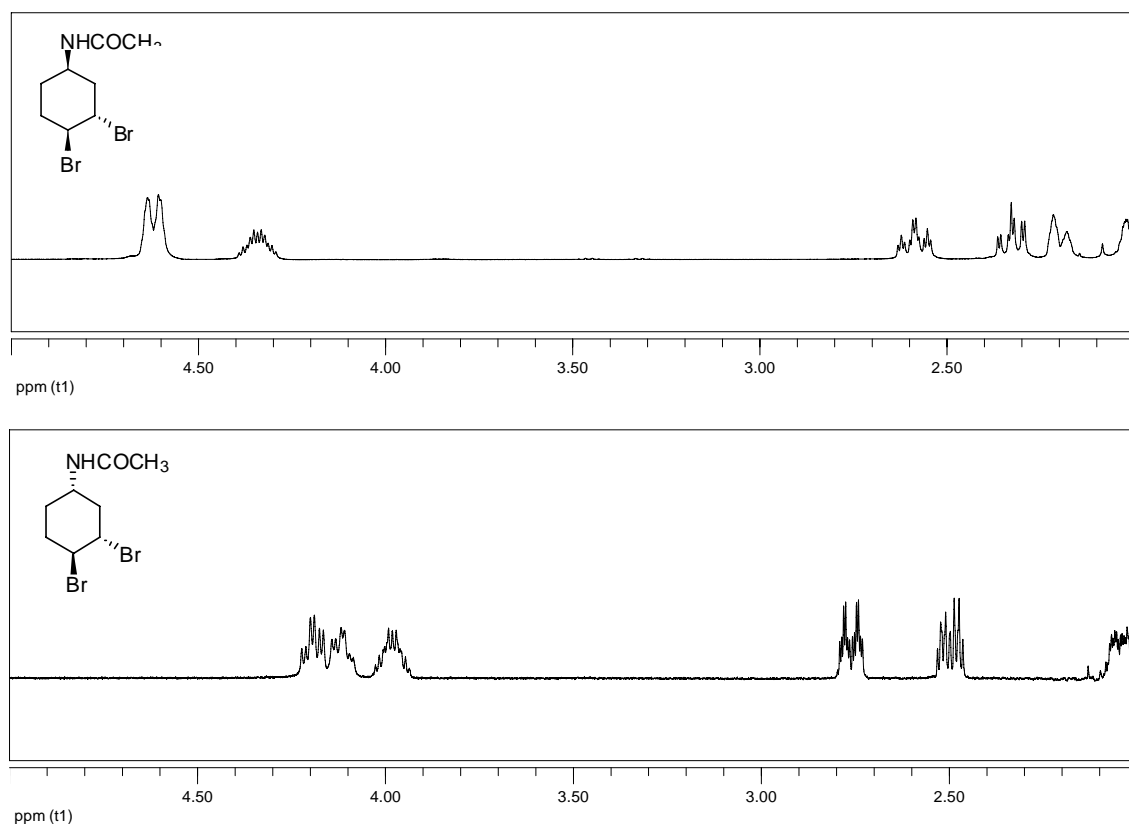


Figura 18. Espectro superior: isómero 1,4-cis, **111** (conformación *ec-ax-ax*, **A**); espectro inferior, isómero 1,4-trans, **112** (conformación *ec-ec-ec*, **C**).

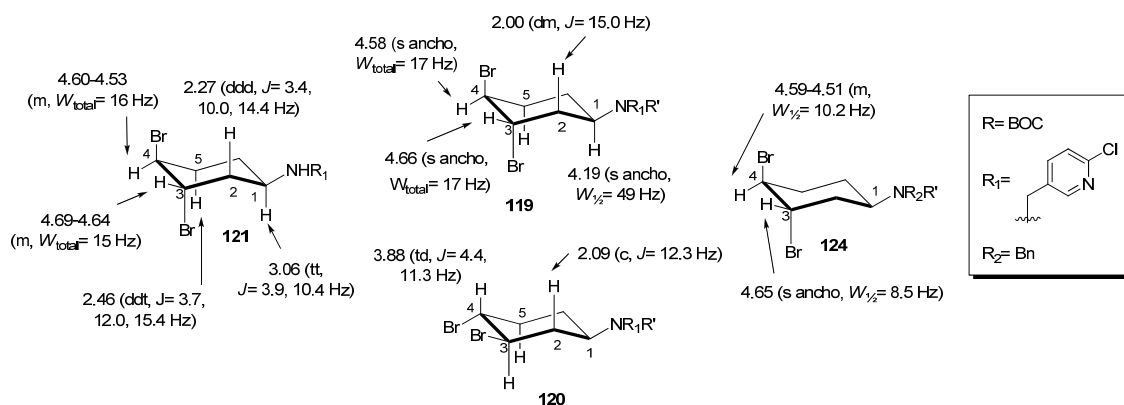
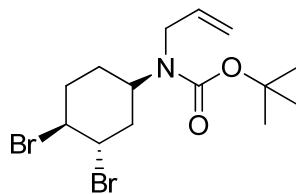


Figura 19.

En la mayoría de los casos, sin embargo, y dada la similitud del entorno de los protones H3 y H4, no fue posible realizar la medida de las constantes de acoplamiento de las señales correspondientes a dichos núcleos. En ocasiones, incluso la medida exacta



de la anchura basal,  $W_{\text{total}}$ , resultó difícil, por lo que se utilizaron alternativamente los valores de anchura a la altura media,  $W_{1/2}$ ,<sup>115</sup> realizándose un estudio previo de la equivalencia de los valores límite para cada parámetro.



**125**

Figura 20.

Para evaluar la utilidad de los valores bibliográficos de  $W_{1/2}$ , se compararon con los valores de  $W_{\text{total}}$ <sup>116</sup> en un caso en el que la medida de ambos era posible. Se eligió para ello el carbamato **125** (figura 20). En este derivado se estudiaron los valores de  $W_{1/2}$  y  $W_{\text{total}}$  en los núcleos H3 y H4, cuya asignación es intercambiable pero que tienen una anchura similar:

	H3	H4
$W_{\text{total}}$ (Hz)	16.5	18.0
$W_{1/2}$ (Hz)	9	9

Teniendo en cuenta los valores típicos descritos para cada caso:

	H <sub>ec</sub>	H <sub>ax</sub>
$W_{\text{total}}$ (Hz) <sup>116</sup>	15.0	37.5
$W_{1/2}$ (Hz)	5-12	15-30

se puede afirmar que ambos sistemas están de acuerdo al predecir una disposición ecuatorial para H3 y H4 en **125**.

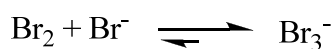
<sup>115</sup> Hassner, A.; Heathcock, C. J. *Org. Chem.* **1964**, 29, 1350.

<sup>116</sup> Para  $W_{\text{total}}$  los valores reseñados son valores de H<sub>ec</sub> y H<sub>ax</sub> ‘puros’, es decir, medidos en una molécula diseñada para asegurar un equilibrio conformacional completamente desplazado hacia la conformación de ‘silla’ en la que el núcleo medido está en dicha disposición espacial: Chini, M.; Crotti, P.; Flippin, L. A.; Macchia, F. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4265.

*III.B.2.d. Diastereoselectividad de la reacción de bromación.*

Como se puede observar comparando las tablas de los apartados anteriores, mientras que en la bromación de amidas, carbamatos y la sulfonamida **81** (tabla 5) existe una clara diastereoselectividad a favor del derivado 1,4-*trans*, es notable la marcada preferencia en el caso de las aminas de la tabla 6, protegidas o no, por el derivado 1,4-*cis*-dibromado.

En las condiciones de bromación utilizadas ( $\text{Br}_2$ ,  $\text{Et}_4\text{NBr}$  en exceso, DCM,  $-78^\circ\text{C}$ ) está favorecida la formación de la especie  $\text{Br}_3^-$  según el siguiente equilibrio, desplazado hacia el tribromuro:<sup>117</sup>



Ecuación 4.

El mecanismo de bromación en presencia de esta especie ha sido ampliamente estudiado, y difiere sustancialmente del que tiene lugar en las condiciones típicas de halogenación con bromo.<sup>118</sup> En este último caso, se admite la formación de un complejo  $\pi$  1:2 entre el alqueno y  $\text{Br}_2$ , que sufre una lenta ionización para dar lugar a un par iónico formado por el catión epibromonio y anión tribromuro, que una vez generado evoluciona rápidamente hacia el dibromoderivado y  $\text{Br}_2$ .

Sin embargo, en la bromación con tribromuros<sup>118b</sup> el paso limitante de la reacción es el ataque pseudoaxial de bromuro sobre un complejo  $\pi$  1:1 entre  $\text{Br}_2$  y el alqueno, ataque que tiene como resultado el dibromoderivado y  $\text{Br}^-$  sin proceder a través de un intermedio.<sup>119</sup> En el caso de los ciclohexenos nitrogenados de este trabajo, existen dos posibles complejos  $\pi$ , dependiendo de la posición, ecuatorial o axial, en que se encuentre el sustituyente nitrogenado.

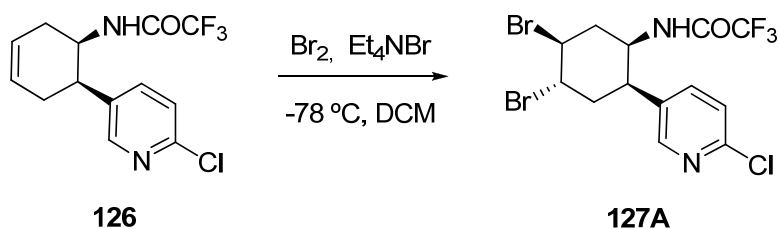
Según se deduce de las tablas 5 y 6, el resultado de la bromación parece depender de la naturaleza del sustituyente sobre el nitrógeno en este tipo de ciclohexenaminas. Parece lógico pensar, y así se ha propuesto,<sup>72</sup> que el sustituyente sobre el nitrógeno da

<sup>117</sup> (a) Bellucci, G.; Bianchini, R.; Ambrosetti, R.; Ingrosso, G. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3313; (b) Bellucci, G.; Berti, G.; Bianchini, R.; Ingrosso, G.; Ambrosetti, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7480.

<sup>118</sup> (a) Modro, A.; Schmid, G. H.; Yates, K. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3673; (b) Bellucci, G.; Bianchini, R.; Vecchiani, S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4224; (c) Boschi, A.; Chiappe, C.; De Rubertis, A.; Ruasse, M. F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8470.

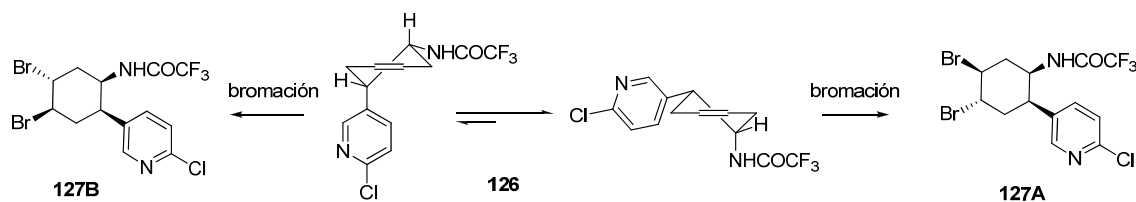
<sup>119</sup> Bellucci, G.; Chiappe, C.; Lo Moro, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3176.

lugar a una asistencia anquimérica durante la bromación en estas condiciones experimentales.



Ecuación 5.

Corey<sup>73a</sup> describió la síntesis del intermedio **127A** a partir de **126** ( $\text{Br}_2$ ,  $\text{Et}_4\text{NBr}$ ,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ecuación 5) de manera *estereoespecífica*, resultado que justificó aludiendo a la formación bajo control cinético del ión epibromonio *cis* con respecto al sustituyente nitrogenado (en posición axial), frente al otro ión epibromonio posible, que supondría situar al sustituyente arílico en posición axial (esquema 30).



Esquema 30.

En oposición al sustrato de Corey, la localización del sustituyente nitrogenado de los sustratos insaturados de la tabla 5 en posición ecuatorial no implica la disposición de otro sustituyente en axial, como ocurría en su caso con el anillo piridínico.

Sin embargo, en los sustratos de la tabla 5, aunque se ve reducida, la diastereoselectividad sigue favoreciendo al isómero 1,4-*trans*. Desaparecido el sustituyente aromático, esta preferencia puede ser justificada en función de la interacción favorable entre la funcionalidad nitrogenada y la especie responsable de la bromación.

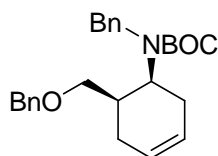
La capacidad de esta interacción de dirigir el resultado de la bromación vendrá limitada por el tamaño del sustituyente nitrogenado, de modo que éste se pueda situar en posición axial sin que ello suponga una desventaja energética para alcanzar el estado de

transición,<sup>120</sup> así como la capacidad de éste para proporcionar asistencia anquimérica a las especies implicadas en la bromación. Por todo ello, la elección del tipo de sustituyente R sobre el nitrógeno se vuelve crítico a la hora de controlar la diastereoselectividad del proceso.

De hecho, se ha propuesto la existencia de un enlace de hidrógeno entre una de las especies implicadas en la bromación ( $\text{Br}^-$  actuando como nucleófilo<sup>121</sup> o como grupo saliente,<sup>119,122</sup> o  $\text{Br}_3^-$ )<sup>123</sup> y el hidrógeno del grupo NHR, que sería capaz de proporcionar asistencia anquimérica a alguna de esas especies y estaría de ese modo dirigiendo la diastereoselectividad del proceso.

La acidez de dicho hidrógeno, convenientemente influenciada por la naturaleza del sustituyente R, determinaría la conformación reactiva al estabilizar un estado de transición con el sustituyente nitrogenado en posición axial. En ausencia de un hidrógeno ácido que estuviera activado frente a la formación de un enlace de hidrógeno, los efectos estéricos tendrían más peso y el sustituyente nitrogenado se situaría en posición ecuatorial con el fin de minimizar las repulsiones 1,3-diaxiales que antes eran compensadas por el enlace de hidrógeno. La bromación de este intermedio, teniendo en cuenta la regla de Fürst-Plattner,<sup>116</sup> daría lugar a los derivados 1,4-*cis*-sustituídos.

Resulta interesante que, en condiciones relacionadas ( $\text{Br}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), otros autores<sup>72</sup> no hayan obtenido ninguno de los productos de bromación que cabría esperar, como es el caso de la bromación del sustrato **128** (figura 21). En esta ocasión se obtuvieron productos de ataque intramolecular de los átomos de oxígeno contenidos en otras funcionalidades presentes en la molécula sobre un putativo ión epibromonio intermedio. Los autores explicaron el resultado de la reacción aludiendo a la falta del agrupamiento NH.



**128**

Figura 21.

<sup>120</sup> Donohoe, T.J.; Mitchell, L.; Waring, M.J.; Helliwell, M.; Bell, A.; Newcombe, N.J. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2173.

<sup>121</sup> Green, R. D. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 2407.

<sup>122</sup> (a) Barili, P. L.; Bellucci, G.; Berti, G.; Golfarini, M.; Marioni, F.; Scartoni, V. *Gazz. Chim. Ital.* **1974**, *104*, 107; (b) Bellucci, G.; Chiappe, C.; Marioni, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 515.

<sup>123</sup> Bakshi, P. K.; James, M. A.; Cameron, T. S. Knop, O. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 559.

En nuestras condiciones, la bromación de aminas protegidas similares pero en ausencia de sustituyentes oxigenados<sup>141</sup> sobre el ciclohexeno (tabla 6) permitió aislar los productos de bromación esperados (**120**, **123**, **125**), en una reacción con una marcada diastereoselectividad por el isómero 1,4-*cis*.

A continuación se tratará de racionalizar los resultados de la bromación de los compuestos nitrogenados descritos en el anterior capítulo, recogidos en las tablas 5 y 6, mediante el análisis computacional del mecanismo de la bromación.

#### III.B.2.e. Estudio computacional del mecanismo de la bromación en presencia de $\text{Br}_3^-$ .

Además de los cálculos mecanísticos típicos, se valorará la validez de la carga NPA sobre el hidrógeno como descriptor teórico<sup>124</sup> para evaluar la acidez de los compuestos estudiados, medida indirecta de la capacidad del H para formar parte de un enlace de hidrógeno, y por tanto la capacidad anquimérica de los agrupamientos NHR. Valores altos y positivos de carga NPA están asociados a protones con mayor acidez.

En primer lugar, se han estudiado las tres posibles situaciones (*vide supra*) en las que la asistencia anquimérica proporcionada por un enlace de hidrógeno sería capaz de dirigir la bromación, según la especie involucrada en dicho enlace de hidrógeno. Este estudio se ha llevado a cabo sobre la amina **87** y la sulfonamida **81**, seleccionadas por poseer grupos NHR con valores muy diferentes de pKa.

Para ambos casos, la evaluación de un posible enlace de hidrógeno entre el hidrógeno del grupo NHR y el anión bromuro como grupo nucleófilo evidenció una interacción electrostática muy estable, capaz de disminuir la capacidad nucleófila de dicha especie, interfiriendo en la reacción que nos ocupa.

Descartada esta posibilidad, se consideró la posibilidad de que el enlace de hidrógeno se estableciera con el ión  $\text{Br}_3^-$ . Según los cálculos, dicha interacción promueve, efectivamente, la salida de  $\text{Br}_2$ , que, sin embargo, da nuevamente lugar a un complejo  $\pi$  con el alqueno, en lugar de favorecer la bromación del dibromuro.

En estos dos primeros casos no fue posible encontrar ningún estado de transición, identificándose únicamente complejos reactivos iniciales.

---

<sup>124</sup> (a) Gross, K. C.; Seybold, P. G.; Peralta-Inga, Z.; Murray, J. S.; Politzer, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6919; (b) Soriano, E.; Ballesteros, P.; Cerdán, S. *THEOCHEM* **2004**, *684*, 121; (c) Roos, G.; Messens, J.; Loverix, S.; Wyns, L.; Geerlings, P. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 17216; (d) Roos, G.; Loverix, S.; Geerlings, P. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 557; (e) Brown, T. N.; Mora-Diez, N. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 20546.

Por último, se consideró la posibilidad de que el enlace de hidrógeno fuera capaz de estabilizar el  $\text{Br}^-$  saliente en el proceso previamente descrito para la reacción en presencia de tribromuro (figura 22). En efecto, según los cálculos, dicho enlace de hidrógeno es capaz de promover la salida de bromuro, aumentando la electrofilia del sustrato hacia el ataque de bromuro, la etapa limitante de la reacción. La localización de un estado de transición que presenta el enlace de hidrógeno señalado y que da lugar de manera concertada al dibromuro final permitió verificar la naturaleza de la participación del enlace de hidrógeno en la diastereoselectividad de la bromación.

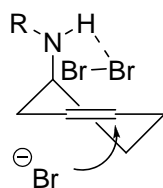


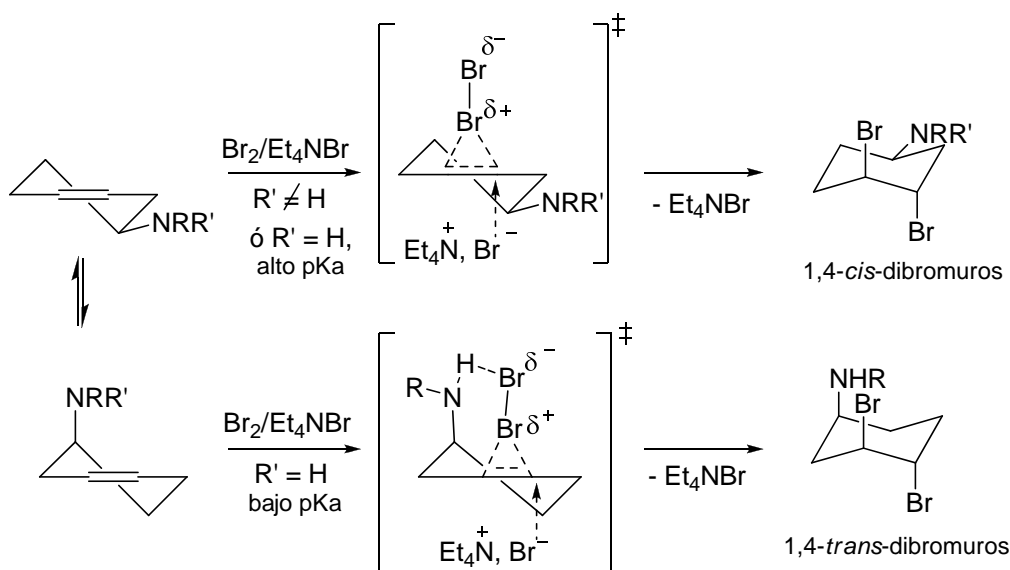
Figura 22.

Los estados de transición correspondientes a la bromación de los precursores estudiados muestran características diferenciables con respecto a la extensión del enlace de hidrógeno. El estado de transición correspondiente a la bromación de la sulfonamida **81** muestra un enlace de hidrógeno más fuerte ( $d = 2.318 \text{ \AA}$ ) que el estado de transición análogo para la amina **87** ( $2.481 \text{ \AA}$ ), facilitándose en el primer caso la disociación del enlace  $\text{Br}-\text{Br}$  y promoviendo el ataque del bromuro que dará lugar al dibromuro final.

Gracias a este análisis ha sido posible ratificar la validez del modelo que había sido propuesto en base a los resultados obtenidos. El modelo, condensado en el esquema 31, es capaz de racionalizar dichos resultados, obtenidos en la bromación de compuestos nitrogenados mono- o disustituídos de estructura tan diversa como los recogidos en las tablas 5 y 6.

Así, cuando el impedimento estérico sea mucho más relevante que el enlace de hidrógeno, predominará el producto 1,4-*cis* al adoptar la molécula la conformación más estable, que sitúa el grupo  $\text{NHR}$  en posición pseudoecuatorial (parte superior del esquema 31). De ese modo, precursores sin protones ácidos sobre el nitrógeno (por ejemplo, la amina **87**, y los productos disustituídos **89**, **91** y **92**), sufrirán bromación *trans*-diaxial, según la regla de Fürst-Plattner, sobre el conformero más estable, es decir, aquel que minimiza las repulsiones 1,3-diaxiales del sustituyente nitrogenado.

En precursores donde exista la posibilidad de asistencia anquimérica, es decir, en aquellos precursores con un protón de cierta acidez, tendrá lugar la formación de un enlace de hidrógeno entre este núcleo y el bromuro saliente del complejo 1:1 entre  $\text{Br}_2$  y alqueno. Esta interacción estabilizará la conformación que sitúa al grupo NHR en posición axial, cuya bromación (esquema 31, parte inferior) dará lugar de forma preferente al derivado 1,4-*trans* disustituido.



A fin de validar este modelo, lo hemos aplicado a las reacciones de bromación ( $\text{Br}_2/\text{Et}_4\text{NBr}$ ) de los alquenos **70**, **80**, **89**, y **91**. En la tabla 7 se muestra la proporción de dibromuros *cis:trans* obtenida para los precursores mencionados y parámetros computacionales que dan idea de la capacidad anquimérica del NHR concreto. Dichos parámetros son la carga NPA sobre el hidrógeno, medida indirecta de la acidez del grupo nitrogenado, y las diferencias de energía de los conformeros [ $\Delta E_{(\text{ec-ax})}$ ], que permiten comparar la influencia del tamaño de los diferentes NHR sobre el equilibrio conformacional. Además,  $\Delta\Delta G^\ddagger$  indica la diferencia de energía entre los estados de transición que dan lugar al derivado 1,4-*cis* y al 1,4-*trans*, siendo por tanto un parámetro que indica la diastereoselectividad del proceso.

Los datos recogidos en la Tabla 7 revelan la existencia de una correlación cualitativa entre la proporción de isómeros y los parámetros calculados, lo cual apoya la hipótesis de la importancia de la acidez del protón en NHR en la diastereoselectividad

de la bromación, así como la prevalencia de los efectos estéricos, en ausencia del enlace de hidrógeno, en el equilibrio conformacional de los estados de transición.

A pesar de que este modelo no ofrece resultados precisos a nivel cuantitativo, los parámetros propuestos pueden resultar útiles en estimaciones cualitativas.

En conclusión, la diastereoselectividad está gobernada por la capacidad de la agrupación NHR de actuar como dador en un enlace de hidrógeno, proporcionando asistencia anquimérica en la etapa limitante de la bromación, por un lado, y, por el otro, se encuentra modulada por la diferencia energética entre los conformeros pseudoaxial y pseudoecuatorial del ciclohexeno, determinada a su vez por el tamaño del sustituyente nitrogenado.

Tabla 7. Correlación entre la proporción de los 1,4- *cis/trans* -dibromoderivados obtenidos (*cis:trans*) y los parámetros calculados, carga NPA y diferencias de energías entre conformeros.

Precursor	<i>cis:trans</i> <sup>a</sup>	Carga NPA sobre el H <sup>b</sup>	$\Delta E_{(ec-ax)}$ (kcal mol <sup>-1</sup> ) <sup>c</sup>	$\Delta\Delta G^\ddagger$ (kcal mol <sup>-1</sup> ) <sup>d</sup>
<b>87</b>	66:5	0.4048	-1.04	-1.01
<b>89</b>	93:3	-	-2.12	-7.32
<b>91</b>	79:1.3	-	-2.36	-7.54
<b>70</b>	30:59	0.4376	-0.22	+1.48
<b>80</b>	12:62	0.4411	+0.14	+3.29
<b>81</b>	20:70	0.4392	+0.92	+1.11

a) Producto aislado; b) En el conformero pseudoaxial; c) Diferencia de energía electrónica total entre los conformeros pseudoecuatorial y pseudoaxial del precursor en disolución ( $\Delta E = E_{ec} - E_{ax}$ ); d) Diferencia de energía entre los estados de transición para la formación de los dibromuros 1,4-*cis* y 1,4-*trans* en disolución ( $\Delta\Delta G^\ddagger = \Delta G^\ddagger_{cis} - \Delta G^\ddagger_{trans}$ ).

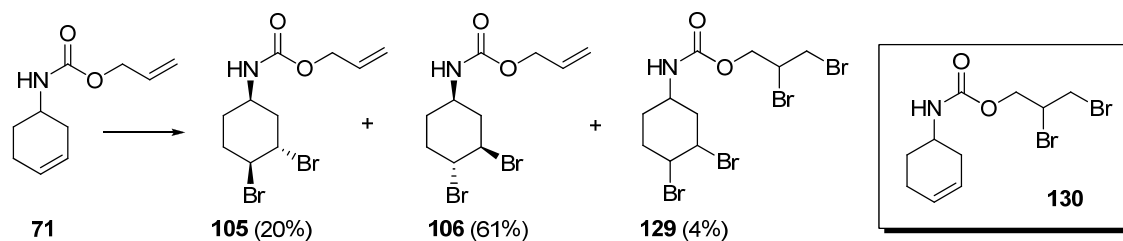
### III.B.2.f. Regioselectividad de la reacción de bromación.

Además de una marcada diastereoselectividad, tal y como se ha comentado en el apartado anterior, la bromación en las condiciones utilizadas en este trabajo presentó una regioselectividad prácticamente total entre diferentes insaturaciones, permitiendo la bromación selectiva del ciclohexeno en presencia de dobles enlaces exocíclicos.

Así, la bromación del compuesto **71** en las condiciones utilizadas anteriormente ( $\text{Br}_2$ , exceso de  $\text{Et}_4\text{NBr}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ) permitió aislar únicamente un 4% del tetrabromuro **129**, además de los isómeros dibromados 1,4-*cis* y *trans* esperados. Notablemente, no se obtuvo el producto derivado de bromación exocíclica **130**, indicando así que en

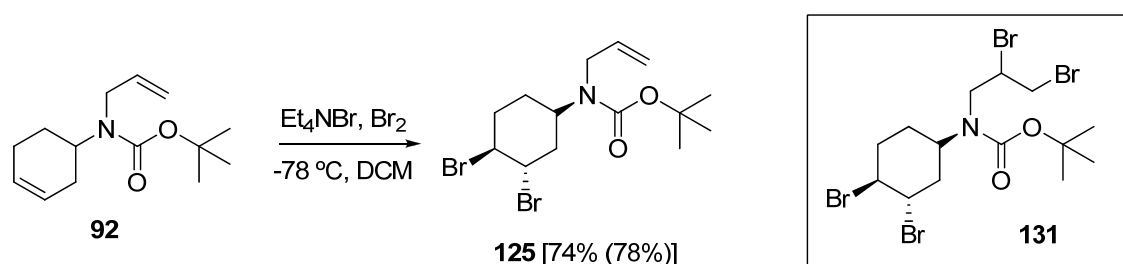


presencia de un ciclohexeno no tiene lugar la bromación del enlace exocíclico (ecuación 6).



Ecuación 6.

En el caso del compuesto **92**, el resultado fue similar. Así, la bromación en las mismas condiciones dio lugar al 3-*trans*, 4-*cis*-dibromoderivado esperado, sin poderse detectar en el crudo de la reacción la presencia de la amina tetrabromada **132** (ecuación 7).



Ecuación 7.

Como se puede ver en la figura 23, el cálculo de las entalpías de activación de la reacción de bromación de los alquenos señalados ofrece una explicación para la regioselectividad observada.

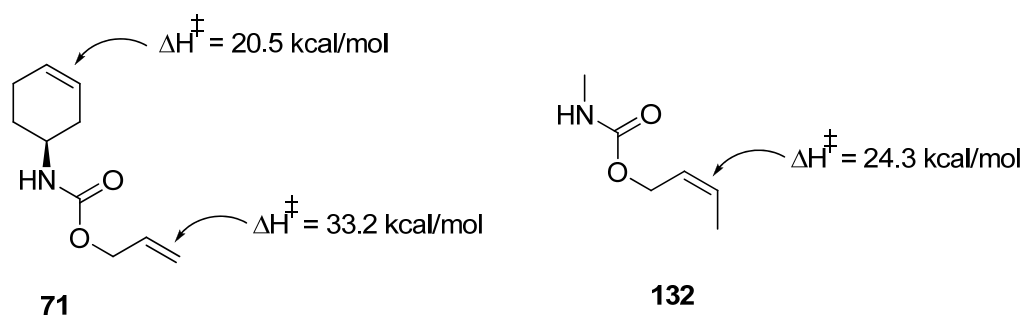


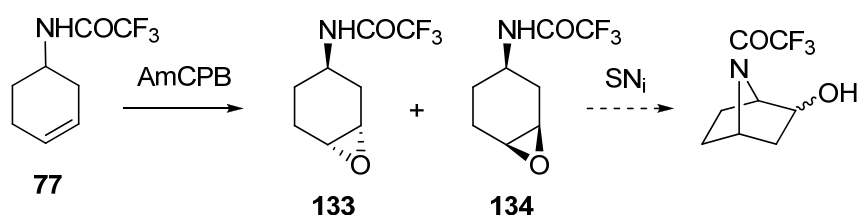
Figura 23.

Así, mientras que sería razonable atribuir la mayor reactividad del enlace endocíclico a la liberación de la tensión anular existente en el ciclohexeno mediante la reacción de bromación, los valores de las entalpías dejan en evidencia que el efecto de la sustitución por parte de un segundo sustituyente alquilo, presente en el ciclohexeno pero no en el enlace exocíclico, es suficiente para explicar la regioselectividad (33.2 vs 24.3 kcal mol<sup>-1</sup>). El efecto de la liberación de tensión anular, aunque considerable, es de menor importancia, como se deduce al comparar cualitativamente los valores de la entalpía de bromación del doble enlace endocíclico de **71** y del doble enlace disustituido de **132** (figura 23). La estabilización de la estructura de transición en presencia de un segundo sustituyente alquilo es mucho más importante que la liberación de la tensión en un anillo de 6 eslabones.

### III.B.3. Otros intentos de activación del doble enlace.

Además de la reacción con halógenos, se consideraron otros métodos para la activación del doble enlace en los sustratos nitrogenados que, desafortunadamente, no dieron los resultados esperados. A continuación se describen los resultados obtenidos en las reacciones de epoxidación y de carboaminación.

En primer lugar se estudió la epoxidación de la trifluoroacetamida **77**, esperando obtener los productos **133** y/o **134**, que por ciclación nucleófila intramolecular nos llevarían a los alcoholes azabíclicos correspondientes (esquema 32).

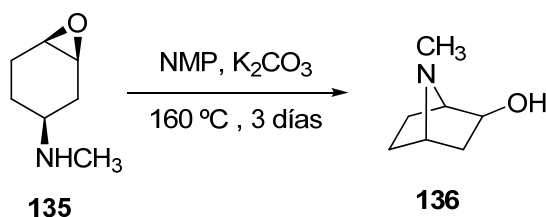


Esquema 32.

De hecho, Trudell y colaboradores<sup>71</sup> han descrito la ciclación del epóxido **135** dando lugar al alcohol *exo* **136** con un rendimiento del 61% (ecuación 8).

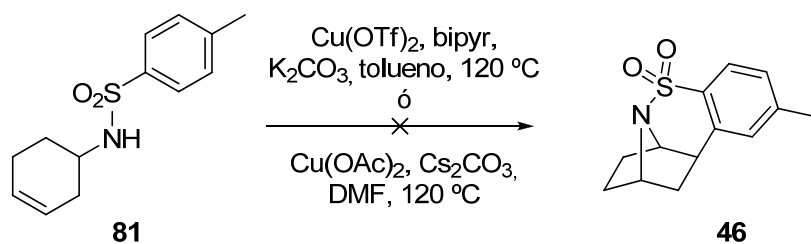
La reacción de epoxidación con ácido *meta*-cloroperbenzoico de la amida **77** dio lugar mayoritariamente al epóxido *cis* **134**, además de rendir una pequeña cantidad de epóxido *trans* **133**, cuyos datos espectroscópicos son idénticos a los previamente descritos.<sup>72</sup> En condiciones enérgicas de ciclación intramolecular ( $\text{NaH/DMF}$ , calentamiento a 110 °C) seguidas de acetilación, el sustrato *cis* dio lugar a una mezcla

de reacción compleja donde sólo se pudo identificar el producto de partida sin reaccionar, sin poder detectarse ningún producto con las señales características del esqueleto 7-azabíclico.



Ecuación 8.

Alternativamente, la epoxidación del doble enlace y posterior ataque nucleófilo intermolecular con diversos nucleófilos no permitió aislar con buenos rendimientos los compuestos pretendidos<sup>102</sup> (ver *Anexo*).



Ecuación 9.

La carboaminación<sup>125</sup> de alquenos en presencia de sales de cobre tampoco dio los resultados esperados, previsiblemente debido a los requerimientos conformacionales en el estado de transición implicado en esta transformación (ecuación 9).

<sup>125</sup> Chemler, S.R.; Fuller, P.H. *Chem Soc. Rev.* **2007**, 36, 1153.

### III.C. CICLACIÓN DE LOS PRECURSORES BROMADOS

Establecida una vía eficiente y sencilla para la síntesis de los dibromuros de ciclohexilamina **II**, y de acuerdo con el análisis retrosintético propuesto (esquema 21), el siguiente paso estudiado fue la sustitución nucleófila intramolecular, que previsiblemente daría lugar a compuestos con el esqueleto de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano.

Existen en la bibliografía algunos precedentes de esta metodología. Así, en la reacción de heterociclación se han utilizado tosilaminas<sup>110,126</sup> y benzamidas<sup>38,127</sup> y su ataque intramolecular sobre mesilatos, o cloruros<sup>126a</sup> como grupos salientes, en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o de *t*BuOK, aunque se han utilizado también condiciones de desplazamiento de Mitsunobu<sup>126b</sup> en aminoalcoholes. En general, el problema más común de estas aproximaciones suele ser las enérgicas condiciones de desprotección necesarias para liberar la amina una vez formado el 7-azabicyclo[2.2.1]heptano.

De hecho, como se ha mencionado previamente, uno de los protocolos más recientes y eficientes<sup>72</sup> para la síntesis de 7-azabicyclo[2.2.1]heptanos tiene lugar en tres etapas, por desprotección del sustituyente nitrogenado, con el objeto de aprovechar la nucleofilia inherente al grupo amino primario, ciclación, y protección de la amina resultante.

Por todo ello, nos propusimos desarrollar un protocolo general que permitiera generar el 7-azabicyclo[2.2.1]heptano sin necesidad de poseer una amina libre que actuara como nucleófilo. La sustitución del nitrógeno, además de proporcionar la protección del grupo amino, ofrecería un punto de versatilidad estructural para posteriores transformaciones hacia la síntesis de derivados conformacionalmente restringidos de epibatidina de fórmula **V** (esquema 21).

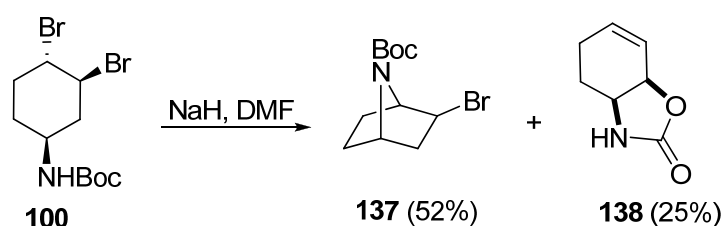
#### III.C.1. Sustitución nucleófila intramolecular de los derivados 1,4-*trans*-dibromados.

Así, pues, a continuación se probaron diversas condiciones experimentales para promover el desplazamiento nucleófilo intramolecular, y obtener los derivados de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano deseados. En el caso del derivado 1,4-*trans* dibromado **68**, tras

<sup>126</sup> Palmgren, A.; Larsson, A. L. E.; Bäckwall, J.-E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 836.

<sup>127</sup> (a) Olivo, H. F.; Hemenway, M. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8968; (b) Avenoza, A.; Busto, J. H.; Cativiela, C.; Peregrina, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7123.

reflujo de acetona anhidra en presencia de  $K_2CO_3$ <sup>128</sup> se recuperó cuantitativamente el producto de partida, al igual que en la reacción con NaH en THF,<sup>129</sup> a reflujo, en presencia de  $Bu_4NI$ . El uso de condiciones de transferencia de fase<sup>130</sup> ( $Bu_4NBr$ ,  $CH_2Cl_2$ , NaOH) permitió el aislamiento de pequeñas cantidades del producto ciclado, mientras que en presencia de *t*-BuOK en THF anhidro a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ <sup>76</sup> se obtuvo un crudo de reacción complejo del que sólo se pudo aislar el producto de partida, y diversas mezclas complejas de productos no identificados.



Ecuación 10.

Finalmente, el uso de NaH en DMF<sup>131</sup> sobre el producto **100** permitió aislar el producto ciclado esperado **137** con un 52% de rendimiento (ecuación 10). En esta reacción se aisló además la oxazolidinona **138** (25%).<sup>132</sup>

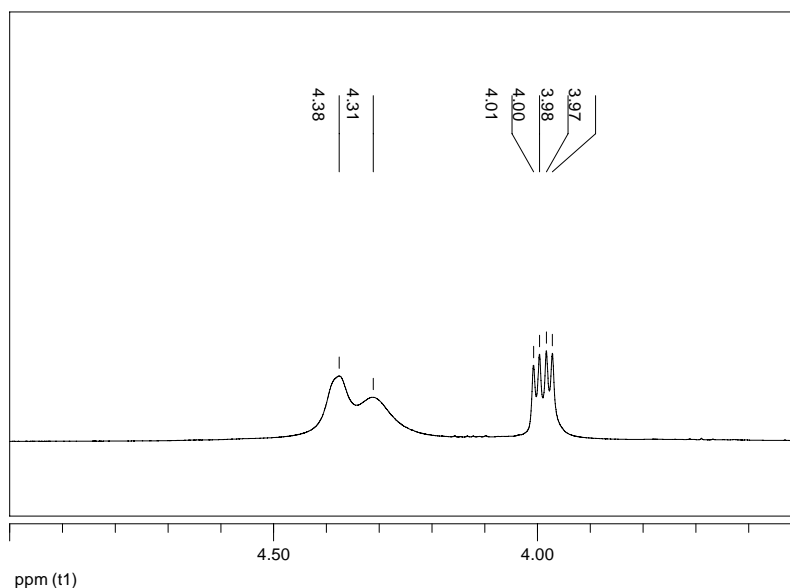


Figura 24. Zona característica del espectro de RMN de  $^1H$  del compuesto **137**.

<sup>128</sup> Rodríguez-Barrios, F.; Pérez, C.; Lobatón, E.; Velázquez, S.; Chamorro, C.; San-Félix, A.; Pérez-Pérez, M.-J.; Camarasa, M.-J.; Pelemans, H.; Balzarini, J.; Gago, F. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1853.

<sup>129</sup> Knapp, S.; Kukkola, P.J.; Sharma, S.; Pietranico, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5399.

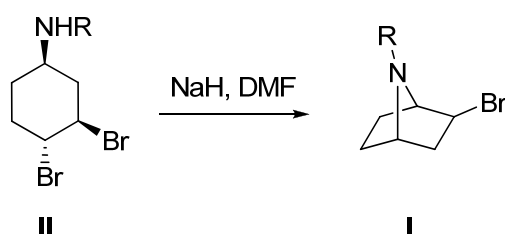
<sup>130</sup> Padwa, A.; Brodney, M.A.; Satake, K.; Straub, C.S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4617.

<sup>131</sup> Hodgson, D.M.; Miles, T.J.; Witherington, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9729.

<sup>132</sup> Agami, C.; Couty, F. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2701.

El espectro de **137** mostró un *dd* característico a 3.99 ppm en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , que corresponde a H2. Tanto la multiplicidad de la señal, con constantes de acoplamiento de 3.4 y 7.4 Hz, como el espectro bidimensional  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY revelan la disposición *endo* de este protón, dada la ausencia de acoplamiento con el protón cabeza de puente H1 debido al ángulo diedro entre los respectivos enlaces H-C. En la figura 24 se puede observar esta señal para el compuesto **137**, así como las señales correspondientes a los protones cabeza de puente (H1, H4) del mismo.

Tabla 8. Resultado de la ciclación nucleófila intramolecular para los precursores bromados **98-118**.



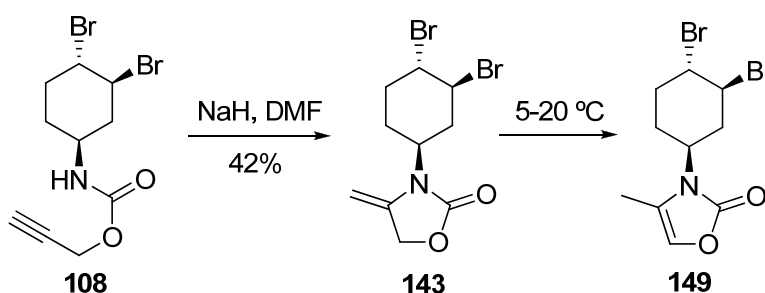
Producto de partida		R	Producto
Carbamatos	<b>98</b>	COOCH <sub>3</sub>	78% (80%, <b>139</b> )
	<b>100</b>	COOtBu	52% ( <b>137</b> ), 25% ( <b>138</b> ) <sup>a</sup>
	<b>102</b>	COOCH <sub>2</sub> Ph	72% ( <b>140</b> )
	<b>104</b>	COOCH <sub>2</sub> Ar	63% ( <b>141</b> )
	<b>106</b>	COOCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	58% ( <b>142</b> )
	<b>108</b>	COOCH <sub>2</sub> C≡CH	42% ( <b>143</b> ) <sup>a</sup>
Amida	<b>110</b>	COCF <sub>3</sub>	81% ( <b>144</b> )
	<b>112</b>	COCH <sub>3</sub>	43% ( <b>145</b> )
	<b>114</b>	COCH=CH <sub>2</sub>	52% ( <b>146</b> )
	<b>116</b>	COAr'	81% ( <b>147</b> )
Sulfonamida	<b>118</b>	SO <sub>2</sub> pTol	69% (81%, <b>148</b> )

a) No son productos con el esqueleto de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano.

La aplicación de estas condiciones a los dibromuros 1,4-*trans*-sustituidos previamente sintetizados, tanto carbamatos como amidas, condujo en general a los *exo*-2-bromo7-azabicyclo[2.2.1]heptanos correspondientes, con los rendimientos que se muestran en la tabla 8. Entre éstos destaca por su potencial utilidad la trifluoroacetamida **144**, cuyo precursor se obtiene con una conveniente selectividad sobre el isómero 1,4-*cis*-dibromado (3:1), tal y como se detalló en el apartado anterior. La transformación del dibromuro **110** en el azabicyclo bromado **137** ha sido también descrita<sup>72</sup> con un rendimiento del 93%, pero en una secuencia de tres pasos que requiere largos tiempos

de reacción (17 días), donde la etapa de ciclación a partir de la amina libre, tras desprotección, tarda en completarse 13 días. Esta misma transformación, siguiendo la metodología introducida en el presente trabajo, da lugar al bromuro azabíclico análogo **144** con un 81% de rendimiento, en un único paso y a temperatura ambiente.

En el caso del la sulfonamida dibromada **118**, la ciclación en las mismas condiciones dio lugar al compuesto **148** (rendimiento global del 41% desde el ácido carboxílico **66**, 4 etapas), que mostró datos espectroscópicos idénticos al producto previamente obtenido por Armstrong,<sup>51</sup> y que se había preparado en 4 etapas con un rendimiento global del 11%.



Esquema 33.

El tratamiento del carbamato **108** con NaH en DMF dio lugar a la oxazolidinona insaturada **143**, como resultado del ataque nucleófilo del carbanión centrado sobre el nitrógeno sobre el carbono interno del alquino. Este resultado, de acuerdo con los precedentes en la literatura para transformaciones similares en presencia de bases<sup>133</sup> o de catalizadores metálicos,<sup>134</sup> supone una limitación particular de esta metodología. La oxazolidinona **143** isomeriza lentamente a la oxazolona **149** (esquema 33), tal y como se pudo comprobar sobre el espectro de RMN de <sup>1</sup>H.

La estructura de la oxazolidinona **143** se estableció en base a sus datos analíticos y espectroscópicos. Así, en el espectro de masas se detectó el ión molecular a 337.9/339.9/341.9 *m/z*, que mostró la distribución isotópica típica de dos átomos de bromo, y que era coherente con un análisis elemental satisfactorio para una fórmula molecular igual a C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>.

<sup>133</sup> (a) Kimura, M.; Kure, S.; Yoshida, Z.; Tanaka, S.; Fugami, K.; Tamaru, Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4887; (b) Tamaru, Y.; Kimura, M.; Tanaka, S.; Kure, S.; Yoshida, Z. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67, 2838.

<sup>134</sup> Ritter, S.; Horino, Y.; Lex, J.; Schmalz, H.-G. *Synlett* **2006**, 3309.

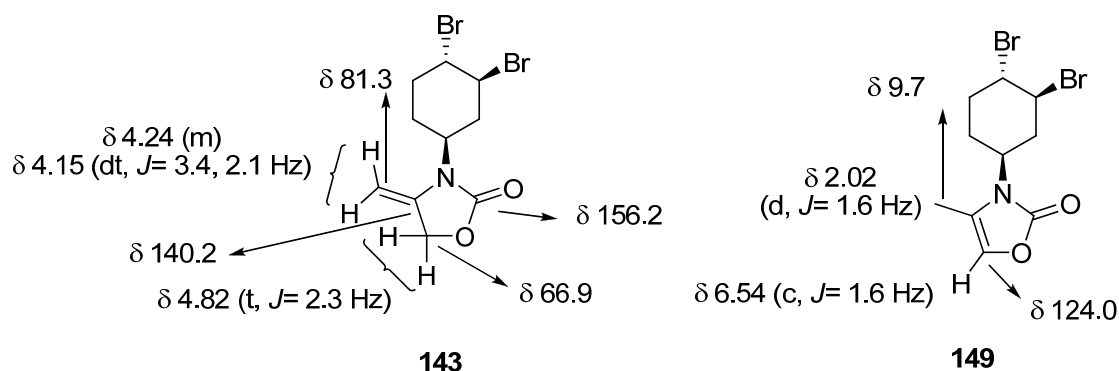
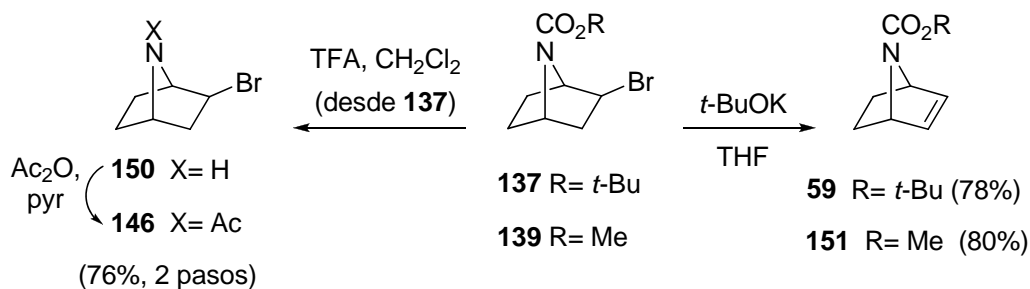


Figura 25.

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (figura 25), además de las señales correspondientes a dos agrupamientos  $\text{CHBr}$  y al  $\text{CHN}$  se identificaron dos señales características de sendos protones en un doble enlace exocíclico, acoplados con un  $\text{CH}_2$ , a 4.24 (m) y 4.15 ppm (dt) el último de los cuales mostró constantes de 3.4 y 2.1 Hz. El grupo carbonilo del carbamato se asignó a una señal en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 156.2 ppm.

La isomerización del alqueno exocíclico de **143** en el metilvinilo **149** se puso en evidencia por la desaparición de las señales a 4.24 y 4.15 ppm del espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , y la aparición de una nueva señal a 2.02 ppm, un doblete con una constante de acoplamiento de 1.6 Hz e integral correspondiente a tres protones. Se pudo también observar un cuadruplete a 6.54 ppm, de constante de acoplamiento idéntica con la de la señal anterior (figura 25).



Esquema 34.

La estructura de los productos **137** y **138** se asignó de forma inequívoca por su transformación y correlación con productos conocidos por comparación de datos espectroscópicos (esquema 34). Así, la desprotección del compuesto **137** con ácido trifluoroacético rindió la amina **150**,<sup>72</sup> que se acetiló para dar la acetamida **145** con un rendimiento global del 76%. Por otro lado, el tratamiento de **137** con *t*BuOK permitió



aislar el alqueno **59**,<sup>81</sup> un intermedio que ha sido previamente transformado en epibatidina<sup>135</sup> y análogos<sup>49,136</sup> por reacción de Heck, en un solo paso. La síntesis de **59** supone, por tanto, una nueva síntesis formal total de epibatidina.

Utilizando la misma metodología se ha llegado al compuesto **151**, intermedio que también ha sido clave para la síntesis de diversos análogos de epibatidina<sup>137</sup> y que se obtuvo por reacción de Diels-Alder entre *N*-carbometoxipirrol y fenilvinilsulfona a alta presión. Aunque los rendimientos de esta aproximación y de la que aquí se presenta son similares (29% vs. 25%, respectivamente), en este caso no se requiere una instrumentación especial para llevar a cabo la reacción, transcurriendo además a través de intermedios versátiles como el bromuro **139**, y partiendo de productos más asequibles. De hecho, mediante una metodología alternativa<sup>45</sup> que no requiere altas presiones se ha alcanzado el intermedio **153** con un rendimiento de tan solo el 10%.

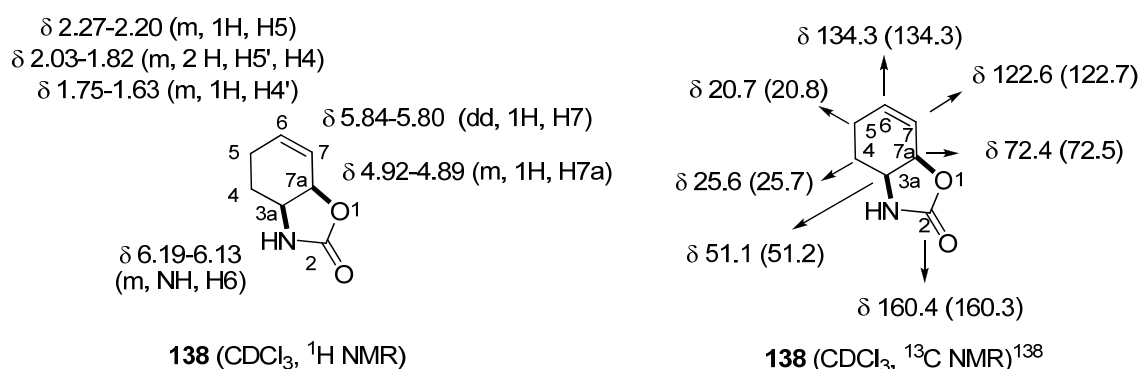


Figura 26. Datos espectroscópicos de la oxazolidinona **138**.

Por otro lado, la formación de la oxazolidinona **138**, aunque inesperada, fue corroborada por comparación de los datos espectroscópicos (figura 26) de este compuesto con los existentes en la literatura,<sup>138,139</sup> así como por su transformación en el aminoalcohol **152** en condiciones de hidrólisis básica y la acetilación de este producto para dar lugar al producto acetilado **153** (esquema 35).

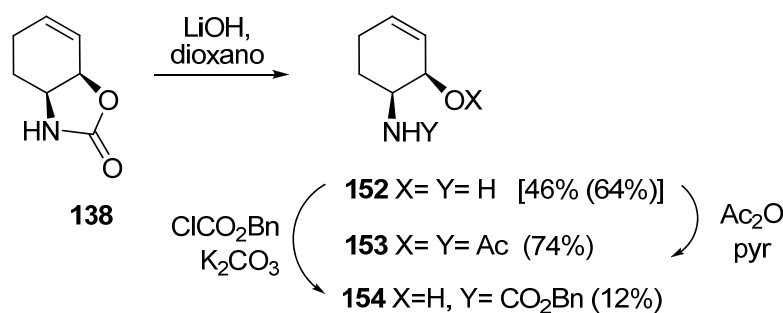
<sup>135</sup> Che, C.; Petit, G.; Kotzyba-Hibert, F.; Bertrand, S.; Bertrand, D.; Grutter, T.; Goeldner, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1001.

<sup>136</sup> Carroll, F. I.; Lee, J. R.; Navarro, H. A.; Ma, W.; Bricaddy, L. E.; Abraham, P.; Damaj, M. I.; Martin, B. R. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4755.

<sup>137</sup> Referencia 45 y referencias citadas en la misma.

<sup>138</sup> Entre paréntesis se indican los valores descritos: Bayer, A.; Hansen, L. K.; Gautun, O. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2407.

<sup>139</sup> (a) Knapp, S.; Kukkola, P. J.; Sharma, S.; Dhar, T. G. M.; Naughton, A. B. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5700; (b) este producto ha sido utilizado como intermedio para la síntesis de epibatidina: Cabanal-Duvillard, I.; Berrien, J.-F.; Ghosez, L.; Husson, H.-P.; Royer, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3763.



Esquema 35.

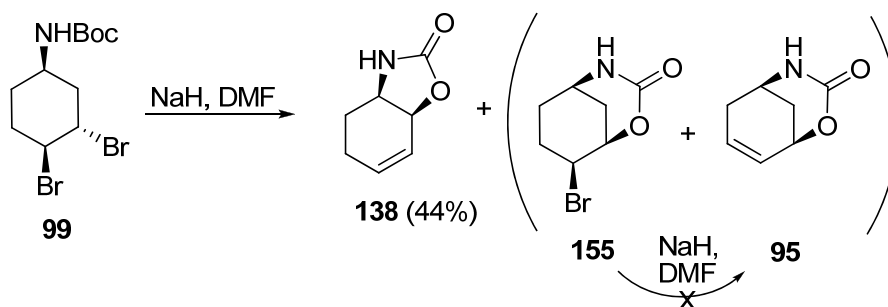
En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de la oxazolidinona **138** se pudieron asignar fácilmente los desplazamientos químicos característicos a los carbonos carbonílico (160.4 ppm), vinílico (134.3, 122.6 ppm) y metínicos (CHO, 72.4; CHN, 51.1 ppm) correspondientes. Estos últimos mostraron señales de correlación en el espectro bidimensional de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC con sendos multipletes a 4.92-4.89 (H7a) y 4.02-3.95 (H3a) ppm, respectivamente.

Alternativamente, a partir del producto de hidrólisis **152**, se ha sintetizado el bencilcarbamato **154**, en las condiciones típicas (esquema 35).<sup>138</sup>

### III.C.2. Sustitución nucleófila intramolecular de los derivados 1,4-cis-dibromados.

Como se expuso en el apartado anterior, la heterociclación intramolecular en dibromuros ciclohexánicos convenientemente funcionalizados, es decir, con una disposición relativa *trans* entre el grupo que actúa como nucleófilo y el grupo saliente en posición C4, se llevó a cabo en presencia de NaH/DMF con buenos rendimientos. La posibilidad de efectuar esta misma reacción en los derivados con una disposición relativa *cis* entre dichos grupos era una opción posible, dada la existencia de precedentes en la literatura<sup>72</sup> donde se describe la síntesis de *exo*-2-bromo-7-azabicyclo[2.2.1]heptano a partir de 3-*trans*,4-*cis*-dibromociclohexanamina en presencia de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , en condiciones energéticas de reacción (130 °C, 48 h).

Sin embargo, al aplicar estas condiciones ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 130 °C, 3 días) sobre el dibromuro 1,4-*cis* **99** puro se obtuvo una mezcla compleja, de donde además de recuperar producto de partida se pudo aislar una fracción del dibromuro 1,4-*trans* **100**, pero sin obtenerse producto ciclado alguno. La recuperación de bromuro 1,4-*trans* es coherente con la explicación propuesta por los mismos autores para la obtención del 7-azabicyclo[2.2.1]heptano a partir del isómero 3-*trans*, 4-*cis*; es decir, la interconversión de éste a altas temperaturas en su isómero 3-*cis*, 4-*trans*.<sup>72</sup>



Esquema 36.

Sin embargo, el tratamiento del dibromuro **99** con NaH en DMF produjo un resultado bien distinto. En este caso se aisló de nuevo la oxazolidinona **138**, además de una mezcla de los 2-oxa-4-azabicyclo[3.3.1]nonanos **155** y **95** (esquema 36) en proporción 3.6:1, según se pudo determinar por GC/MS. La determinación de la estructura de **155** fue posible por comparación de sus datos espectroscópicos con los de su epímero en C8, descrito en la literatura (figura 27).<sup>109</sup> El compuesto **95** fue previamente obtenido por reacción del iodocarbamato **93** con LiOH en metanol.

Tanto en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  como en el de  $^{13}\text{C}$  de **155** aparecen tres señales correspondientes a los agrupamientos CHNH, CHO y CHBr, con desplazamientos químicos comparables a los del epímero descrito 8-*epi*-(**155**), como se puede ver en la figura 27.

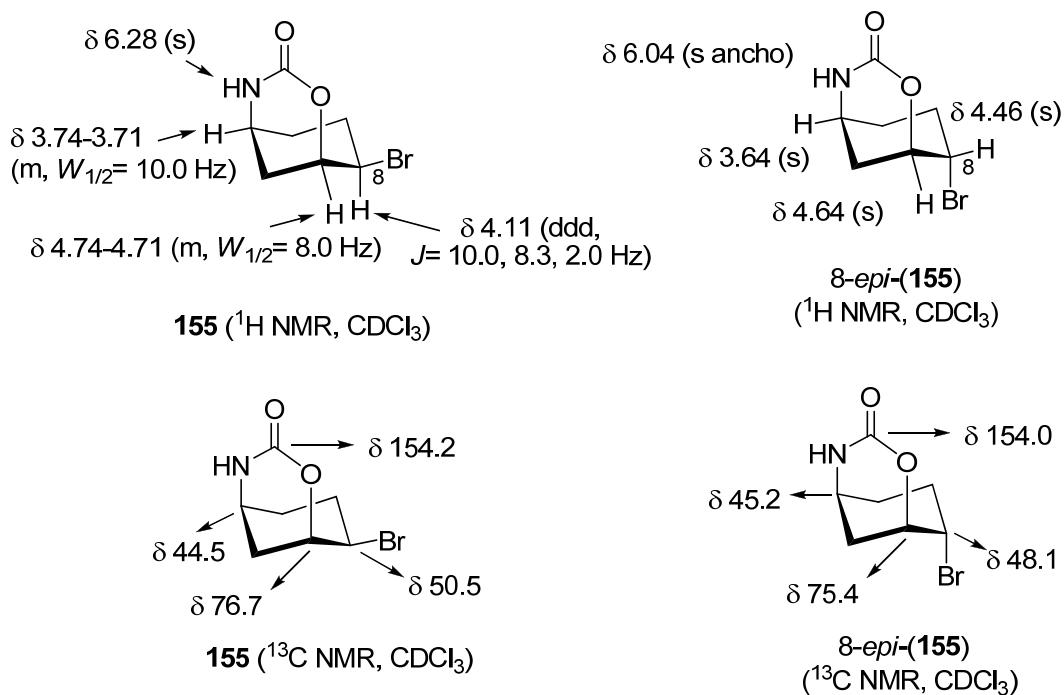
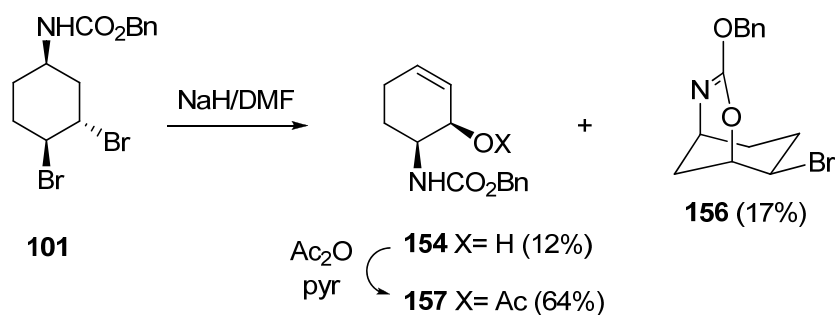


Figura 27.

Resulta interesante destacar que, al tratar la mezcla en las mismas condiciones de reacción (NaH/DMF) o en *t*-BuOK/THF, esperando que el bromuro **155** se transformara completamente en el alqueno **95**, la mezcla se recuperó intacta. Se puede por tanto descartar el bromuro **155** como intermedio en la formación del ciclohexeno **95**. Probablemente el compuesto **155** esté restringido conformacionalmente debido a la presencia del puente de la oxazolidinona, de manera que el bromuro no pueda situarse en la posición axial requerida para que tenga lugar la eliminación.

A pesar de haberse obtenido un crudo de reacción complejo en el caso del *t*-butoxicarbonil derivado **99**, la variedad estructural de los productos obtenidos nos decidió a estudiar la aplicación de las condiciones de ciclación desarrolladas (NaH/DMF) sobre otras 1,4-*cis*-dibromo-ciclohexenaminas protegidas obtenidas previamente (tabla 5). Resulta evidente que en la formación de los productos **95**, **138** y **155**, el grupo *t*-butilo del producto de partida **99** juega un papel más importante que el de mero grupo protector. De hecho, la reactividad nucleófila de este grupo es una característica infravalorada del mismo.<sup>132</sup> Más adelante se propondrá un mecanismo que explique estos resultados.

Así pues, y siguiendo con los carbamatos, en la reacción del *N*-benciloxi derivado 1,4-*cis* (**101**) con NaH en DMF, se observó una mezcla compleja de reacción donde sólo fue posible aislar los compuestos **154** y **156** con bajos rendimientos (esquema 37). El producto **156** es análogo a **155**, en tanto que se obtiene por ataque nucleófilo intramolecular del oxígeno del carbamato sobre el bromuro en C3, favorecida puesto que ambos sustituyentes se encuentran en posición relativa *trans*, mientras que **154** parece obtenerse por un mecanismo análogo al de **138**, y probablemente refleja la baja estabilidad de la posible oxazolina alílica intermedia. La confirmación de la estructura del alcohol alílico **154**, idéntico al compuesto previamente obtenido por carbamoilación de **152**, se hizo por transformación en el acetato **157**.



Esquema 37.

La estructura del compuesto **156** se corroboró por comparación con el análogo **158**, previamente descrito (figura 28). La multiplicidad y las constantes de acoplamiento de H8 son características de un protón en posición axial. Una banda a  $1685\text{ cm}^{-1}$  en el espectro infrarrojo confirmó la presencia del agrupamiento  $\text{C}=\text{N}$ ,<sup>140</sup> así como la señal a  $154.1\text{ ppm}$  en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ . En el espectro bidimensional  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY se observaron correlaciones entre el núcleo H1 con H8 y H9<sub>ax</sub>, y entre H1 y H5 por acoplamiento en W. Además, en el espectro  $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC existen señales de correlación entre el carbono cuaternario a  $154.1\text{ ppm}$  y las señales correspondientes al  $\text{CH}_2$  del bencilo y al multiplete asignado a H1 ( $^3J$ ).

Cuando las mismas condiciones de reacción se aplicaron al cloropiridilcarbamato 1,4-*cis* **103** se obtuvo una mezcla de reacción compleja de la que no se pudo aislar ningún producto en cantidad apreciable.

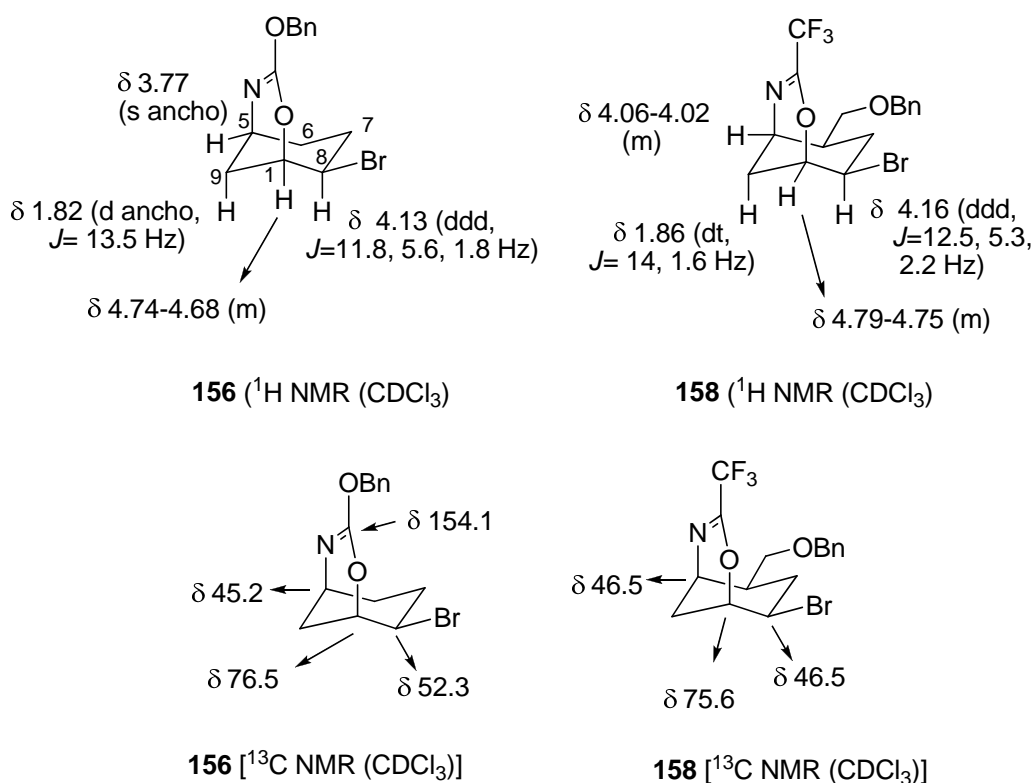
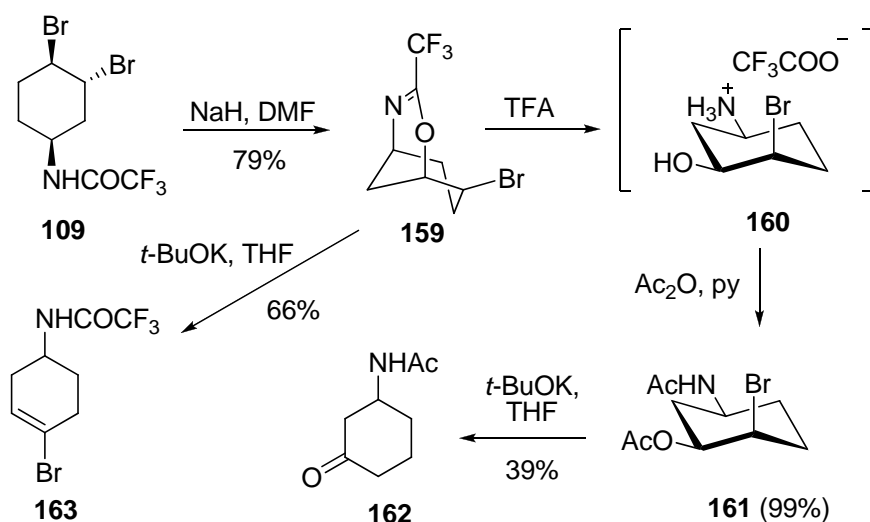


Figura 28.

A continuación se estudió el uso de estas mismas condiciones sobre ciertas amidas 3-*trans*,4-*cis*-trisustituidas. Así, la reacción de la trifluoroacetamida **109** con NaH/DMF dio lugar como único producto la oxazina **159**, con buen rendimiento (79%). Este

<sup>140</sup> Ryan, R. J.; Julia, S. *Tetrahedron* **1973**, 29, 3649.

producto es relativamente estable, ya que descompone lentamente al aminoalcohol correspondiente sobre un período de meses, permitiendo por tanto la manipulación química. Su estructura ha sido confirmada por diversas transformaciones químicas. Así, la hidrólisis ácida del heterociclo de la dihidro-1,3-oxazina permitió aislar el trifluoroacetato del 5-amino-2-bromohexanol (**160**), que tras acetilación dio lugar al diacetato **161** con rendimiento cuasicuantitativo (esquema 38). El tratamiento de este producto con *t*-BuOK en THF promovió la eliminación de HBr y la obtención de la cetona **162**, probablemente como resultado de la hidrólisis en la etapa de procesado de la reacción del enol éster intermedio. Por otro lado, el tratamiento en medio básico, en las mismas condiciones de la oxazina **159**, dio lugar al bromuro vinílico **163**, probablemente por captura del átomo de hidrógeno en posición geminal con respecto al bromuro, y formación del doble enlace con recuperación de la trifluoroacetamida.



Esquema 38.

La estructura de los compuestos **159** y **161** se estableció en base a sus propiedades espectroscópicas, y a la comparación de las mismas con aquéllas previamente descritas para los productos 8-*epi*-**159** y **164**,<sup>72</sup> respectivamente (figuras 29 y 30). Así, el carbono cuaternario correspondiente al imidoato se analizó como un cuadruplete a 149.4 ppm, de igual modo que el CF<sub>3</sub> (116.8 ppm). En el espectro de RMN de <sup>1</sup>H se observaron además tres multipletes (4.83-4.76, 4.15 y 4.00-3.93) que mostraron correlación en el experimento de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-HSQC con tres señales en el espectro de RMN de <sup>13</sup>C, a 76.1, 51.0 y 45.4 ppm, correspondientes a los agrupamientos CHO, CHBr y CHN, respectivamente. Los desplazamientos químicos que muestran estos centros son

comparables a los que se encuentran en los carbonos análogos del compuesto **8-epi-159**, como se puede observar en la figura 29.

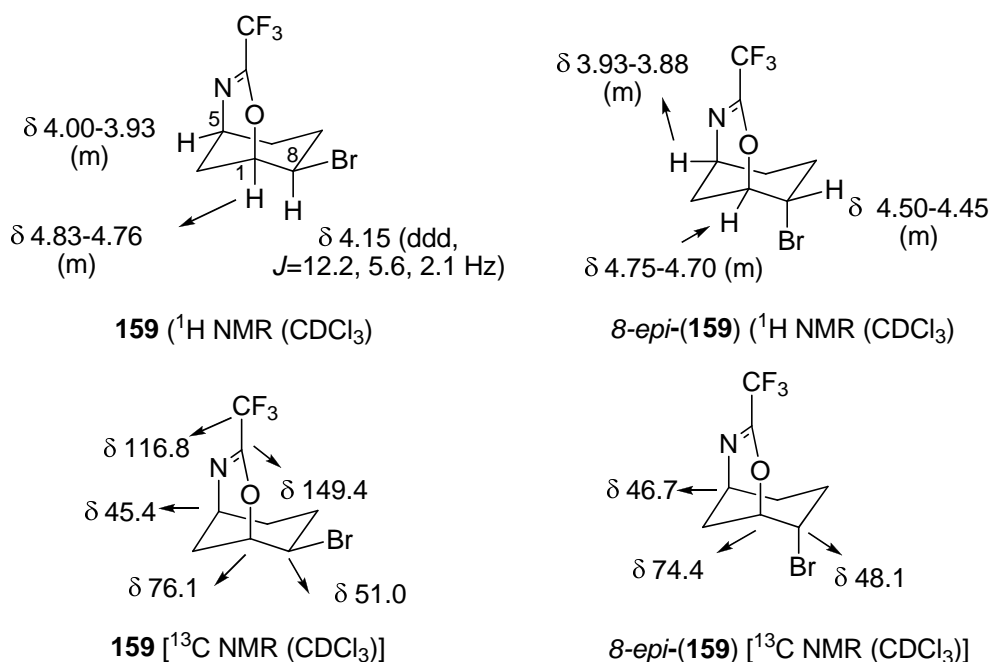


Figura 29.

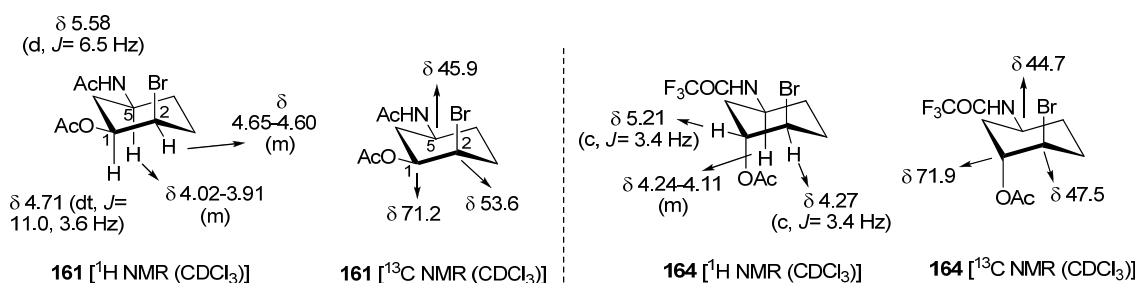
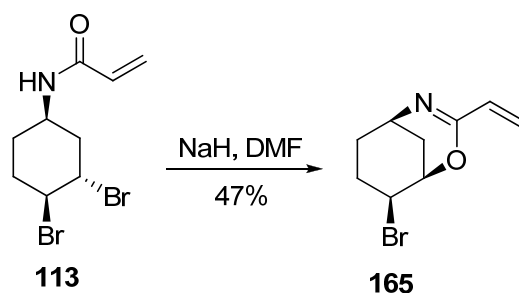


Figura 30.

En cuanto al compuesto **162**, en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  se constató la presencia de una señal a 209.1 ppm para una cetona, y cuatro grupos metileno a 47.8, 41.1, 30.9, y 22.3 ppm, además de una señal a 48.7 ppm correspondiente a un CH.

Finalmente, el compuesto **163** se identificó, entre otras señales, por el multiplete desapantallado a 6.02-5.97 ppm, correlacionado en el experimento  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC con una señal a 125.5 ppm, encontrándose la señal cuaternaria del doble enlace a 121.8 ppm.

En el caso de la 1,4-*cis*-bromoacrilamida **113**, el producto obtenido por reacción con NaH/DMF fue el azadieno **165** (ecuación 11). La estructura de este producto, obtenido en un 47% de rendimiento, fue confirmada por comparación con **156**.



Ecuación 11.

Por último, el tratamiento de la sulfonamida 1,4-*cis* **117** con NaH en DMF no dio lugar al producto esperado del ataque nucleófilo de oxígeno, recuperándose el producto de partida.

Los resultados obtenidos en el tratamiento básico (NaH/DMF) de las 3-*trans*, 4-*cis*-dibromociclohexil-1-aminas protegidas han de ser interpretados en función de la configuración relativa entre los dos átomos de bromo y la funcionalidad nitrogenada, y el tipo de grupo protector sobre el nitrógeno.

Como ha sido previamente descrito para el caso de la ciclación electrófila de amidas insaturadas,<sup>141</sup> la obtención de productos derivados bien del ataque del átomo de oxígeno o del átomo de nitrógeno vendrá determinada por la longitud de los ciclos que de cada ataque resulten. En general, en este tipo de sustratos insaturados la formación de oxazolinas y dihidroxazinas por ataque del átomo de oxígeno está más favorecida, siempre que no se trate de ciclos tensionados. En esos casos, la formación de amidas cíclicas es preferente, en especial cuando el grupo NH está desprotonado.

En el caso de los dibromuros presentados en este trabajo entra en juego además la configuración relativa de los carbonos que soportan los grupos nucleófilo y saliente, que en este caso rige la selectividad de la reacción. Así, el esqueleto de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano se puede obtener de forma general a partir de ciclohexanos con grupos salientes en C4 y configuración relativa *trans* con respecto al carbono nitrogenado. Sin embargo, en el caso de ciclohexanos con configuración relativa *cis* entre ambos carbonos, pero donde existe un grupo saliente en configuración *trans* en C3 con respecto a la posición nitrogenada, se obtienen productos del ataque del átomo de oxígeno de la funcionalidad nitrogenada sobre C3, con la formación de ciclos de 6 eslabones, siguiendo la misma tendencia que la ciclación electrófila de amidas insaturadas. En este caso, la formación de un anillo de azetidina, por ataque del átomo

<sup>141</sup> Robin, S.; Rousseau, G. *Tetrahedron* **1998**, 54, 13681.



de nitrógeno, está claramente desfavorecida, en contra de lo que se ha llegado a afirmar.<sup>72,76</sup> Igualmente, el ataque del átomo de oxígeno sobre C4 en los ciclohexanos 1,4-*trans* sustituidos daría lugar a un ciclo de 7 eslabones, siendo preferente la formación de un ciclo de 5 eslabones, generando así el esqueleto de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano.

### III.C.3. Mecanismo de la reacción de heterociclación.

Los productos obtenidos en la reacción de heterociclación de los derivados 1,4-*cis* sustituidos parecen poner en evidencia una tendencia común en cuanto a la reactividad de los productos de partida, reactividad modulada en cada caso por la funcionalidad nitrogenada sobre C1. Con el fin de racionalizar estos resultados, así como la obtención de los productos de ciclación de fórmula general **I**, se ha realizado un estudio a nivel mecanocuántico basado en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT en sus siglas en inglés) que ha permitido evaluar una serie de rutas mecanísticas posibles y en base a ello proponer la vía más probable para la formación de cada producto estudiado. Las conclusiones de este trabajo se recogen a continuación.

#### III.C.3.a. Mecanismo de la reacción de heterociclación del *t*-butilcarbamato 1,4-*trans* **100**.

Los resultados obtenidos en la ciclación de los precursores 1,4-*trans* sustituidos pueden ser ejemplificados en el caso del *t*-butilcarbamato **100** (ecuación 10).

El primer evento que tiene lugar en las condiciones de reacción es la formación del intermedio **A1** por abstracción de un protón de **100** por parte de la base, en estos cálculos modelizada como NH<sub>2</sub><sup>-</sup>, con un valor de pK<sub>a</sub> similar al de NaH,<sup>142</sup> para evitar así problemas y artificios computacionales asociados a la especie H<sup>-</sup>.

La formación del intermedio reactivo **A1** tiene lugar sin formación de estado de transición y por tanto sin necesidad de rebasar barrera energética alguna, tal y como revela el barrido de la superficie de energía potencial (PES) realizado para el sistema [100+ NH<sub>2</sub><sup>-</sup>].<sup>67</sup>

De las tres rutas posibles de ciclación directa del intermedio **A1** (esquema 39), la de menor barrera energética (16.08 kcal/mol) es la que lleva a la formación del anillo de

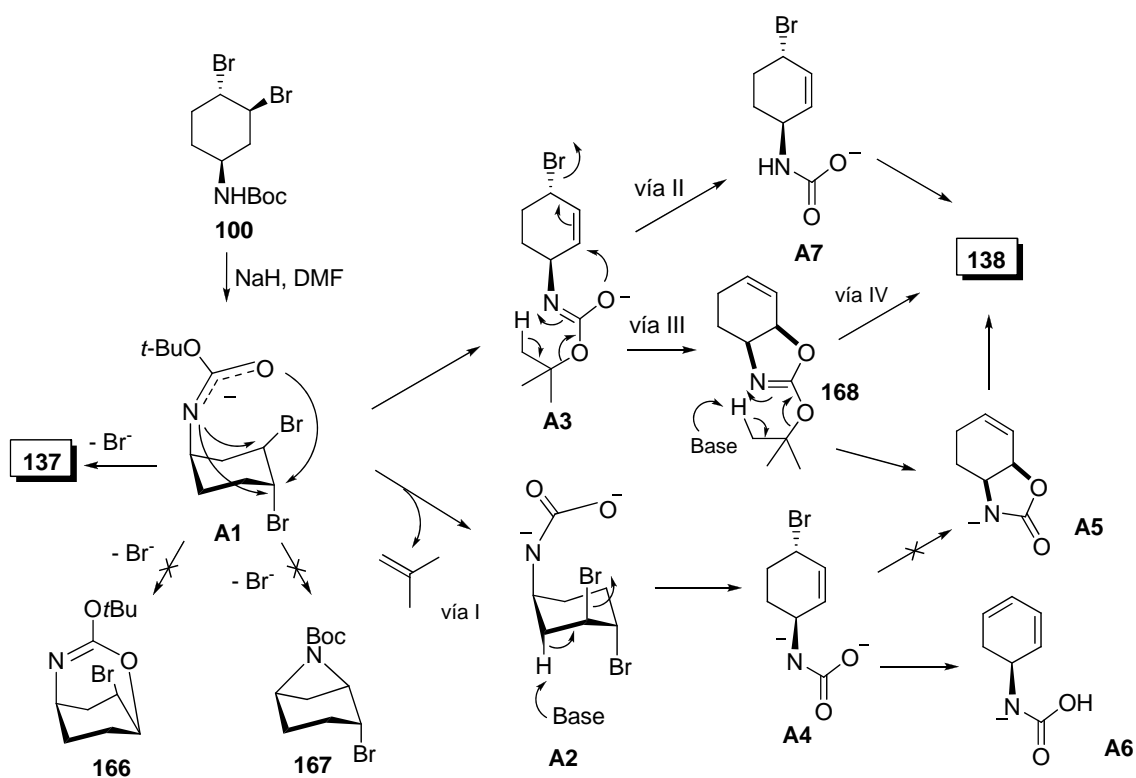
---

<sup>142</sup> (a) Buncel, E.; Menon, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4457; (b) Buncel, E.; Menon, B. *J. Organomet. Chem.* **1977**, 141, 1.

7-azabicyclo[2.2.1]heptano de **137**, transformación que además es exotérmica (-24.65 kcal/mol). En el caso del producto **167**, detrás de las razones para la prohibitiva barrera energética (45.14 kcal/mol) que lleva a él se encuentran con toda probabilidad cuestiones estéricas derivadas de la inadecuada disposición del grupo saliente con respecto al nucleófilo. Por último, la formación de **166** tendría una energía de activación moderada (25.25 kcal/mol), tratándose de un paso ligeramente exotérmico.

En conclusión, la formación de **137** está tanto cinética como termodinámicamente favorecida, lo cual está de acuerdo con los resultados experimentales puesto que no se ha detectado la presencia de los compuestos **166** y **167**.

La formación del compuesto **138** sí es, sin embargo, una vía capaz de competir con la formación de **137**. Parece en este punto inevitable considerar que en algún punto de la evolución de la especie **A1** exista una etapa intermedia de eliminación de HBr, y otra de pérdida del grupo *t*-butilo como resultado de la abstracción de un protón por parte de la base, explicando así la obtención de **138**.



Esquema 39. Mecanismo de formación de los compuestos **137** y **138** desde **100**.

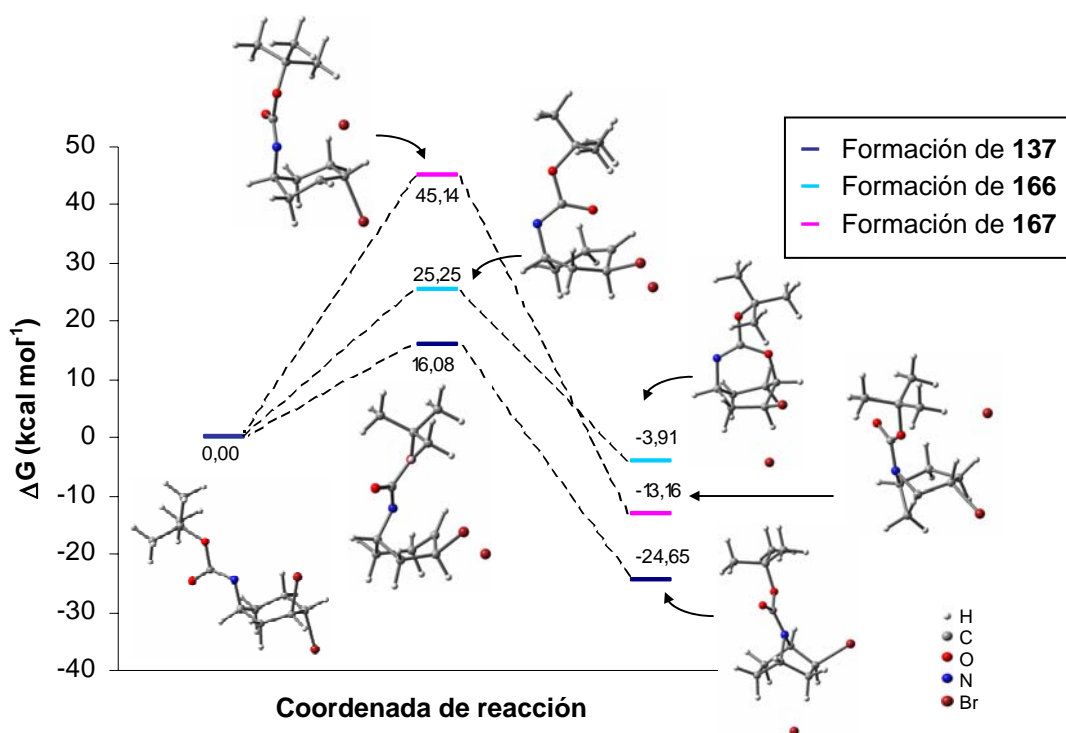


Figura 31.

Mientras que la abstracción de un protón del grupo *t*-butilo en **A1** con pérdida del mismo como *isobuteno* tiene lugar con una alta energía de activación (33.67 kcal/mol) probablemente por dar lugar a una especie dianiónica (**A2**, vía I), la eliminación E2 de HBr y formación del intermedio **A3** transcurre con una barrera energética (17.81 kcal/mol) capaz de competir con el proceso anterior. Tanto más cuanto que los cálculos sugieren que la especie **A4**, resultado de la eliminación de HBr en **A2** no daría lugar a **138**,<sup>67</sup> sino al dieno **A6**, por eliminación promovida por captura intramolecular de protón, confirmando así que no se trata de una vía plausible para la síntesis de **138**.

En el intermedio **A3** tampoco parece estar favorecida la pérdida de *isobuteno* por acción de la base, según indica la similitud de este carbamato con respecto al intermedio **A1**. Cabría considerar también un proceso retroénico (vía II), que daría lugar a **A7**; sin embargo, los cálculos muestran que esta etapa está cinéticamente desfavorecida ( $\Delta G^\ddagger = 41.10$  kcal/mol). Descartadas estas dos posibilidades, se consideró el ataque del oxígeno sobre el alqueno con eliminación de bromuro, etapa termoneutra con una barrera de 25.57 kcal/mol que daría lugar al producto **168**.

Merece la pena destacar que el producto **168** guarda cierta relación con **154**, producto obtenido en la heterociclación del producto 1,4-*cis* bencilcarbamato **101**.

En este punto, y en contraste con lo que indican los cálculos para los intermedios anteriores, la fragmentación y eliminación de *isobuteno* en **168** parece una etapa mucho más verosímil. De hecho, existen dos rutas posibles y competitivas para esta etapa. Por un lado, la abstracción de un protón del grupo *t*-butilo con asistencia de base, y por otro, el proceso retroénico. Las barreras energéticas de estos procesos son 26.39 kcal/mol y 24.05 kcal/mol, respectivamente. El reordenamiento [1,5]sigmatrópico de hidrógeno parece ser la vía más probable, al transcurrir a través de un estado de transición ligeramente más estable.

El diagrama de energías de la figura 32 ofrece una comparativa de las posibles vías de obtención del compuesto **138**. La vía IV, la más probable, implica tres etapas con energías de activación moderadas, siendo cinéticamente preferida frente a las otras rutas posibles. El paso limitante de la velocidad de reacción es la heterociclación, aunque la fragmentación implica una energía de activación semejante.

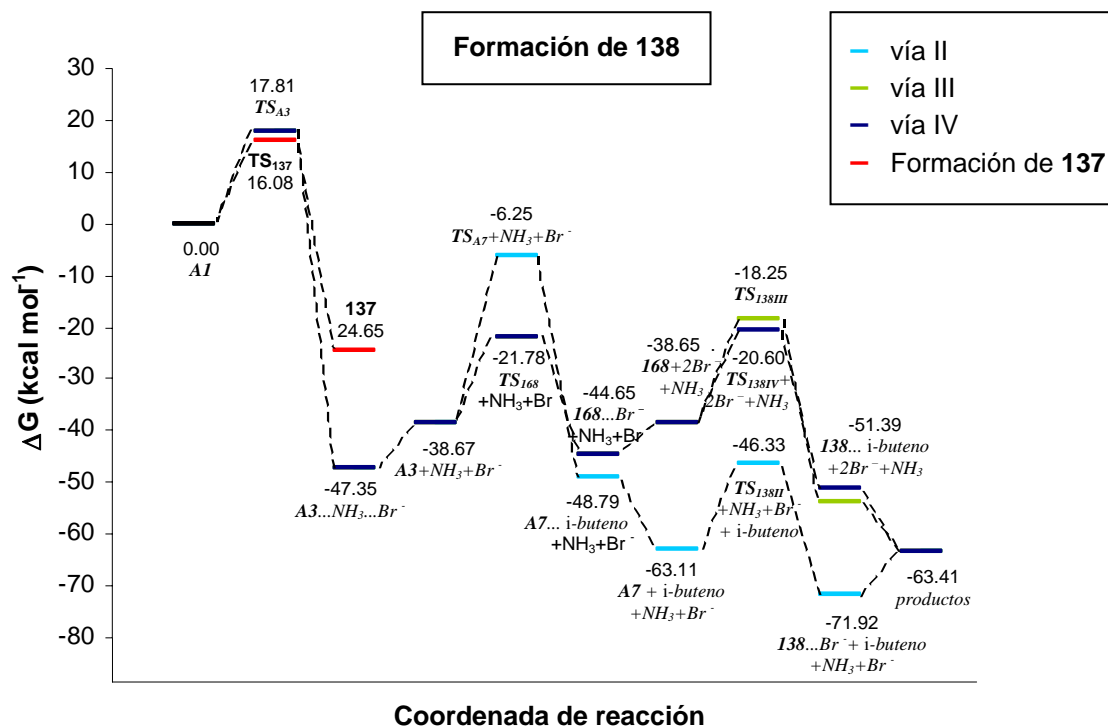
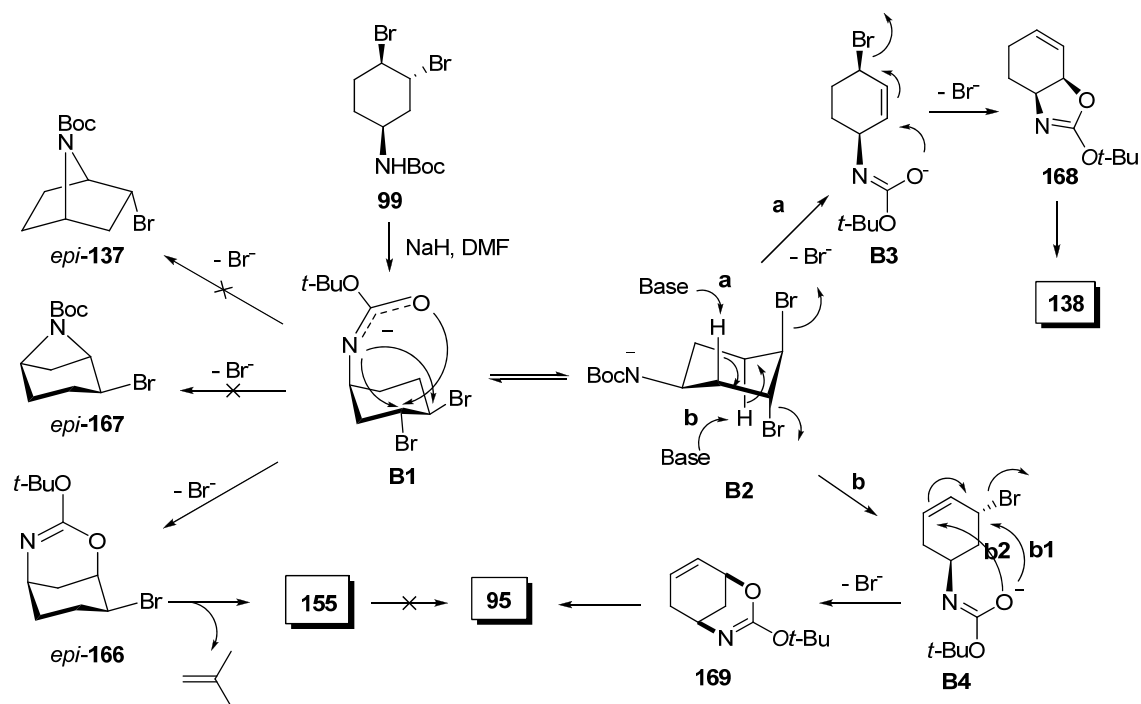


Figura 32. Perfiles de energía libre en disolución (DMF) para la formación de **138**.

### III.C.3.b. Mecanismo de la reacción de heterociclación del *t*-butilcarbamato 1,4-*cis* **99**.

De manera similar se ha estudiado la evolución del intermedio **B1**, análogo a **A1**, resultado de la abstracción en presencia de base del protón amídico del derivado 1,4-*cis* **99** (esquema 40).



Esquema 40.

En este caso, la formación de *epi*-**137** está desfavorecida cinéticamente, al tener una energía de activación de 46.17 kcal/mol, como era de esperar dada la disposición *cis* de los sustituyentes en los carbonos implicados en la  $S_Ni$ . En el caso de *epi*-**167**, donde la disposición relativa de los centros reactivos es la adecuada, es la tensión estérica implicada en la creación de un anillo de azetidina la responsable de la alta energía de activación. Por el contrario, el ataque del átomo de oxígeno sobre el C3 carece de ambos problemas, al darse el ataque en un carbono con el grupo saliente en la disposición adecuada, y por formarse un ciclo de 6 eslabones. De hecho, este proceso está cinéticamente favorecido, como se ha podido comprobar experimentalmente con la obtención del producto **155**, producto relacionado con *epi*-**166** a través de un proceso retro-énico ( $\Delta G^\ddagger = 20.39$  kcal/mol). Sin embargo, como era de esperar, experimentalmente no se obtienen los productos *epi*-**138** y *epi*-**167** (figura 33).

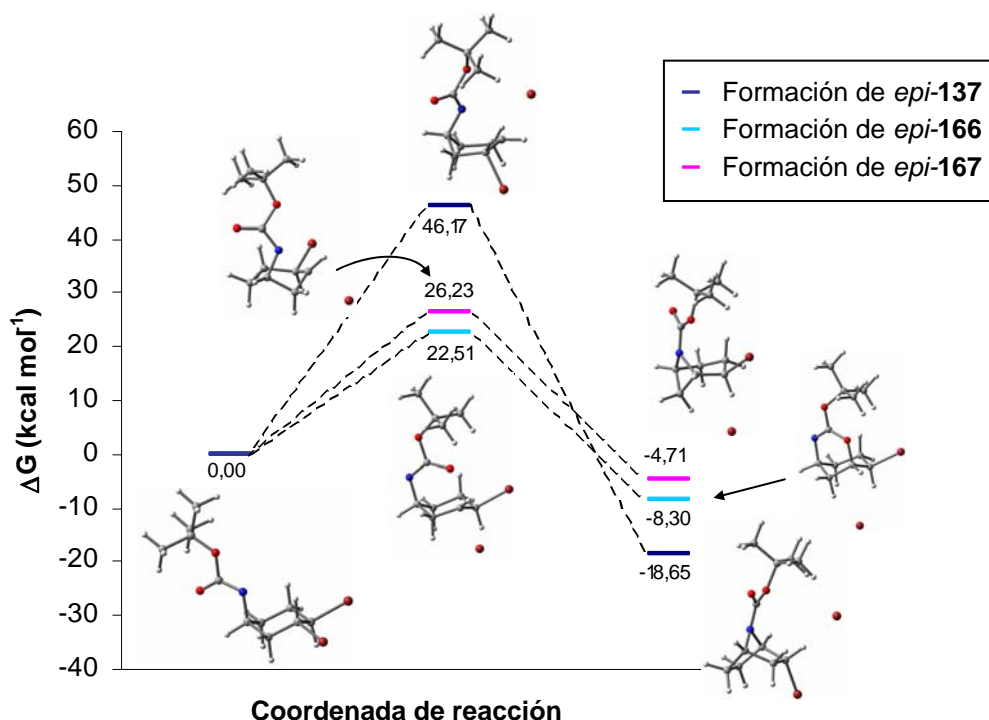


Figura 33.

Antes se ha indicado que al calentar una mezcla de los compuestos **95** y **155** en presencia de base, esperando que la eliminación de HBr en **155** diera lugar a **95**, se recuperó la mezcla intacta. Los cálculos computacionales indican que este proceso, que implica la eliminación de HBr en una especie donde el átomo de bromo está situado en posición ecuatorial, tiene una alta energía de activación (33.61 kcal/mol), de acuerdo con lo encontrado experimentalmente.

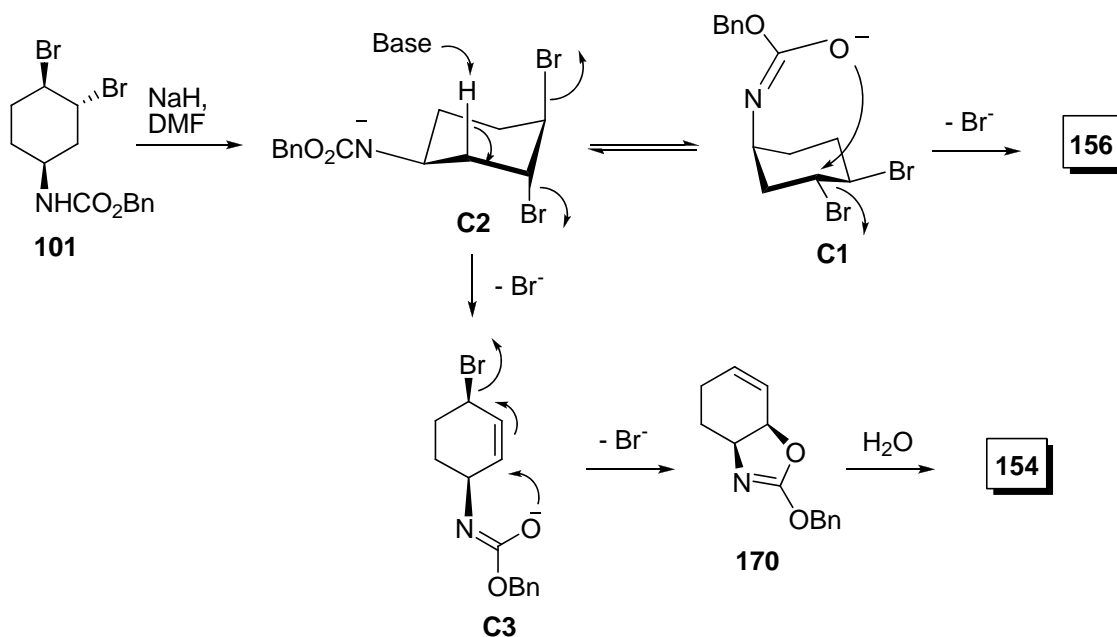
Por tratarse de sistemas relacionados, se puede especular que la formación de **138** tenga lugar de manera análoga a partir de **B1** que a partir de **A1**, es decir, en tres etapas, eliminación, heterociclación y retro-énica. En este caso, la disposición de los bromuros en el conformero **B1** no es la más adecuada para que se dé el primer paso de eliminación, puesto que se encuentran en disposición ecuatorial. Alternativamente, en el conformero **B2**, ligeramente menos estable que **B1** (3.35 kcal/ml) la disposición axial de los bromuros permite la eliminación de los protones axiales en C2 ó C5, dando lugar a los intermedios **B3** (de donde derivaría **138** de manera análoga a lo explicado anteriormente para el caso del bromuro **100**) y **B4**, que llevaría a **95** a través de **169**. En el último caso, existen dos ataques posibles, **b1** y **b2**, siendo este último análogo a la vía III a partir de **A3** reseñada en el esquema 39. Ambos caminos, **b1** y **b2**, son

competitivos, siendo la energía de activación para alcanzar el hipotético estado de transición al que lleva **b2** únicamente 0.84 kcal mol<sup>-1</sup> más alta que para **b1**, sugiriendo que ambos procesos están probablemente teniendo lugar.

La abstracción de H2<sub>ax</sub> en **B2** está favorecida tanto cinética como termodinámicamente con respecto a la abstracción de H5<sub>ax</sub>, lo cual podría explicar la proporción en que se obtienen los productos finales. Por otro lado, el paso limitante de la velocidad es, como en el apartado anterior, la heterociclación.

### III.C.3.c. Mecanismo de la reacción de heterociclación del bencilcarbamato 1,4-cis **101**.

La formación de los compuestos **154** y **156** durante la heterociclación en presencia de base de **101** sigue un mecanismo análogo al presentado para el precursor **99** (esquema 41). Así, la formación de **156** provendría del ataque nucleófilo intramolecular del átomo de oxígeno sobre el bromuro situado en C3, en disposición relativa *trans*, sobre el conformero **C1**.



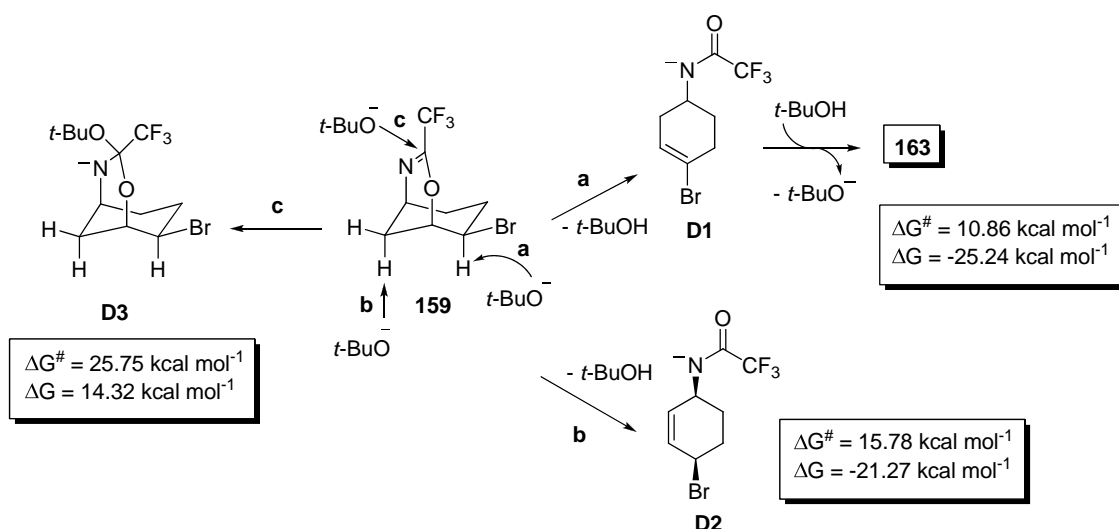
Esquema 41.

Por otro lado, la obtención de **154** vendría explicada por una etapa de eliminación de HBr sobre el conformero **C2**, y posterior ataque nucleófilo por parte del oxígeno, dando lugar al biciclo fusionado **170**, análogo a la especie **168**. El hecho de que este producto no se haya aislado se debe probablemente a su inestabilidad en las condiciones

de tratamiento de la mezcla de reacción, dando lugar a **154**. La explicación de la diferencia de estabilidad frente al agua de esta especie con respecto al derivado **168** vendría dada por la menor energía del orbital LUMO de **170**, más disponible por tanto para interaccionar con el HOMO del H<sub>2</sub>O que el LUMO de **168**, que se encuentra unos 0.319 eV por encima del primero.

### III.C.3.d. Mecanismo de la obtención del bromuro vinílico **163** a partir de la oxazina **159**.

La abstracción del hidrógeno en C8 del producto **159**, con la consiguiente apertura del ciclo de la oxazina por ruptura del enlace C-O, situado convenientemente en disposición 1,2-diaxial, es un proceso rápido y fuertemente exotérmico, como se puede observar en el esquema 42. La protonación del intermedio **D1** llevaría finalmente a **163** (vía **a**).



Vías alternativas de ataque del *t*-BuOK sobre **159**, como la abstracción de H9<sub>ax</sub> (vía **b**) o el ataque nucleófilo de *t*-butóxido de potasio sobre el C-sp<sup>2</sup> de la oxazina (vía **c**), están menos favorecidas tanto cinética como termodinámicamente. En el primer caso, por la menor acidez de ese protón con respecto al situado en posición geminal con respecto al bromuro. En el segundo, además de existir razones estéricas, el hecho de que este ataque esté también desfavorecido en el caso de nucleófilos de menor tamaño como metóxido señala la importancia de cierta componente electrostática de repulsión del nucleófilo cargado negativamente con los átomos de flúor.



### III.C.4. Sustitución nucleófila intramolecular de aminas 1,4-*cis*-dibromadas.

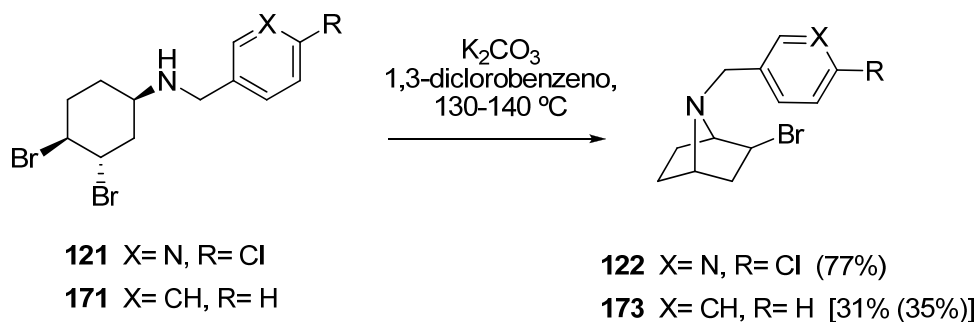
En capítulos anteriores se describió la síntesis de las aminas protegidas a partir del carbamato **68**. Al observar que tanto la diastereoselectividad como el rendimiento global de la secuencia bromación-desprotección son mayores que en la secuencia desprotección-bromación según lo estudiado para el carbamato **89** (esquema 29), la síntesis de las aminas protegidas **123** y **125** (tabla 6) se llevó a cabo según la primera de las aproximaciones. Posteriormente a la bromación, tras desprotección del grupo BOC con TFA en diclorometano a t.a., se obtuvieron los derivados 3-*trans*,4-*cis*-dibromados **171** y **172** con buenos rendimientos (ecuación 12).



Ecuación 12.

La obtención de los derivados 1,4-*cis*-dibromados, que como vimos es consecuencia del efecto del grupo amino sobre la diastereoselectividad de la bromación, condiciona a su vez el procedimiento y el mecanismo de la reacción de ciclación intramolecular. Como se recoge en la *Introducción*, la ciclación de aminas libres ha sido previamente utilizada para la síntesis del esqueleto de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano, requiriéndose mayores temperaturas cuando la configuración relativa del sustituyente nitrogenado y el grupo saliente es *cis*. Vasella y Kapferer<sup>72</sup> han publicado la síntesis de *exo*-2-bromo-7-azabicyclo[2.2.1]heptano a partir de ambas aminas 3-*trans*,4-*cis* y 3-*cis*,4-*trans*-dibromadas, por reacción a 130 °C en 1,3-diclorobenceno y usando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base.

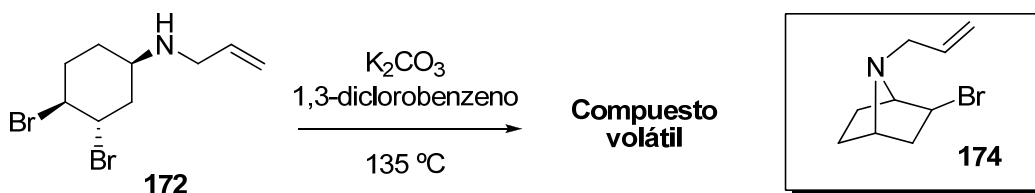
Animados por este resultado, las aminas **121**, **171** y **172** se sometieron a las mismas condiciones. En la ecuación 13 se muestran los resultados obtenidos para los *N*-arilmetil derivados. El compuesto **122**, con el anillo cloropiridínico característico de epibatidina, es un precursor inmediato del producto descrito por Trudell<sup>31</sup> (**5**, figura 3) por reducción del enlace C-Br. Este compuesto es un agonista nicotínico con actividad analgésica que actúa sobre los receptores nicotínicos  $\alpha 4\beta 2$ .



Ecuación 13.

Cuando se aplicaron las mismas condiciones experimentales a la *N*-bencilamina **171**, pudimos aislar el derivado **173**, con bajo rendimiento.

Finalmente, la reacción del *N*-alil derivado **172** en condiciones idénticas permitió detectar la presencia de un único producto final en el crudo de reacción cuya alta volatilidad impidió su aislamiento y caracterización (ecuación 14).



Ecuación 14.

Con objeto de comprobar la hipótesis, expuesta anteriormente, de que la ciclación de aminas 1,4-*cis* tiene lugar por interconversión en su isómero 1,4-*trans*, se ha realizado un cálculo computacional de la reacción de heterociclación intramolecular de los sustratos **121** y **171**.

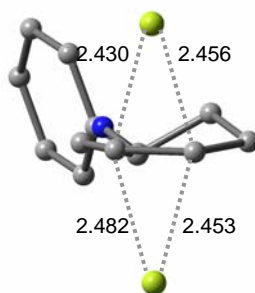
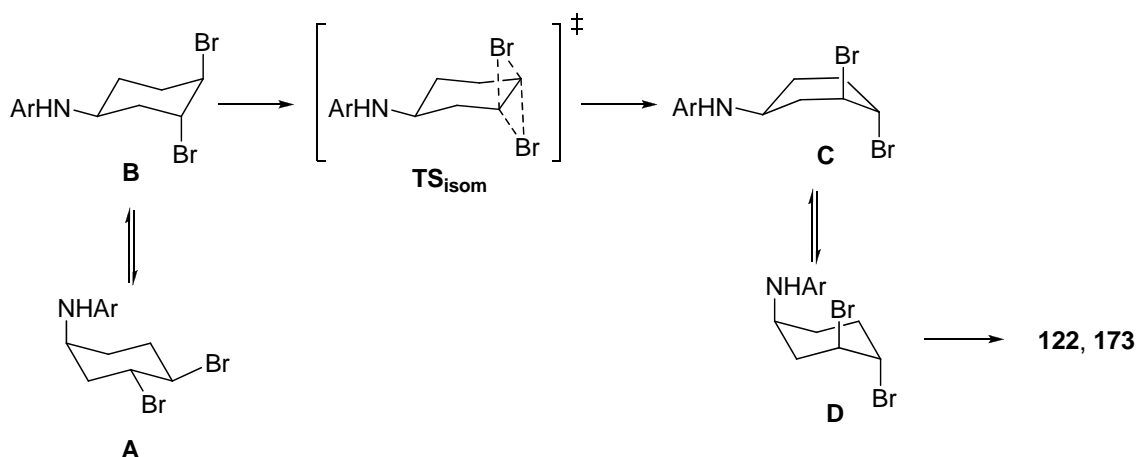


Figura 34. Estado de transición de la isomerización 1,4-*cis*  $\rightarrow$  1,4-*trans* (*TSisom*) de **171**. Las distancias C-Br para los enlaces implicados se muestran en Å.

La isomerización tiene lugar a través de **TS<sub>isom</sub>** (esquema 43), único estado de transición encontrado en el espacio conformacional. Dicho estado de transición pone de manifiesto la naturaleza concertada de la isomerización. La barrera energética asociada a esta transformación es alta ( $27.03 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), y probablemente refleja la alta distorsión necesaria para alcanzar el estado de transición. Dicha barrera sería superable en las condiciones de reacción a  $130 \text{ }^{\circ}\text{C}$ .



Esquema 43.

La ciclación, que tendría lugar a partir del conformero **D**, es un proceso ligeramente endotérmico tanto para **121** ( $5.92 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) como para **171** ( $5.62 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), y con una barrera de activación de  $19.56 \text{ kcal mol}^{-1}$  (**121**) y  $19.32 \text{ kcal mol}^{-1}$  (**171**).

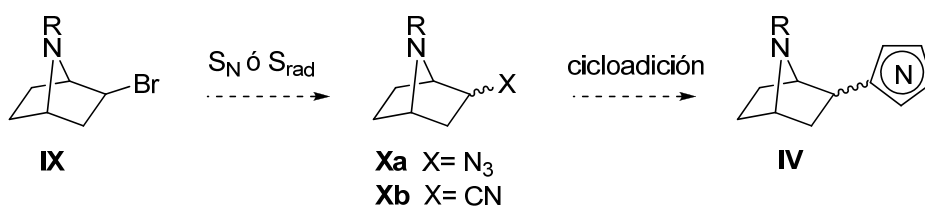
Este mecanismo de reacción por pasos, es decir, isomerización seguida de ciclación, resulta cinéticamente favorecido sobre el mecanismo alternativo que se podría proponer a través de una ciclación intramolecular directa del conformero **A**. En este caso, la estructura de transición asociada es  $10 \text{ kcal mol}^{-1}$  menos estable que la estructura de transición menos estable del mecanismo por pasos (etapa de isomerización). En la reacción de heterociclación intramolecular de las ciclohexilaminas estudiadas, por tanto, el paso limitante de la reacción es la isomerización del bromuro 1,4-*cis* en su homólogo *trans*, siendo la ciclación intramolecular un paso cinéticamente más asequible. La alta barrera energética de la isomerización explica el hecho de que la reacción no transcurra a temperaturas menores a  $130 \text{ }^{\circ}\text{C}$ .<sup>72</sup>

### III.D. REACTIVIDAD DE DERIVADOS DE *exo*-2-BROMO-7-AZABICICLO[2.2.1]HEPTANO

En el anterior capítulo se han presentado los resultados obtenidos en un protocolo simple y eficiente para la síntesis de una serie de *exo*-2-bromo-7-**R**-7-azabicyclo[2.2.1]heptanos, donde **R** puede ser COOR', COR', SO<sub>2</sub>R', o un grupo arilalquilo. Esta metodología se basa en el reordenamiento de Curtius para generar una funcionalidad nitrogenada sobre un anillo de ciclohexeno, cuyo doble enlace se activa por bromación. La etapa clave es la heterociclación por sustitución nucleófila intramolecular, efectuada por la función nitrogenada en C1 en un sustrato con un buen grupo saliente (Br) en C4. Ello deja convenientemente situado el segundo átomo de bromo, introducido durante la bromación, en la posición C2 del azabicyclo, y con orientación *exo*.

Habiendo, pues, puesto a punto un método nuevo y original para la síntesis de los derivados bromados **IX** (esquema 44), el siguiente paso fue explotar la utilidad de estos intermedios en la síntesis de análogos de epibatidina.

A continuación se describe la reactividad de los derivados **IX** en reacciones de sustitución del átomo de bromo en C2 para sintetizar los análogos propuestos en los *Objetivos* de esta Tesis Doctoral.



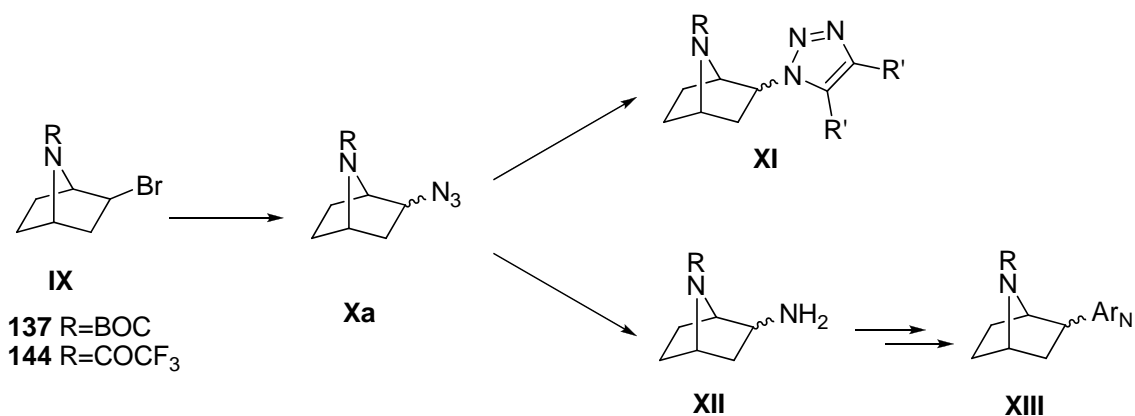
Esquema 44.

#### III.D.1. Sustitución nucleófila.

Para estudiar la reactividad de los intermedios **IX** (esquema 44) se han elegido los compuestos **137** y **144**, por la versatilidad que ofrece en cada caso el grupo protector sobre el nitrógeno azabíclico. En el caso de la trifluoroacetamida **144**, además, se ha tenido en cuenta la elevada diastereoselectividad de la etapa de la bromación y el buen rendimiento químico en la heterociclación intramolecular.

### III.D.1.a. Reacción de azidación.

De acuerdo con uno de los objetivos fundamentales de este trabajo, en primer lugar estudiamos la posibilidad de introducir un grupo azido en C2 del esqueleto de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano, lo que nos permitiría una posterior transformación de la azida en derivados con heterociclos aromáticos nitrogenados, tales como **XI** y **XIII** (esquema 45).



Esquema 45.

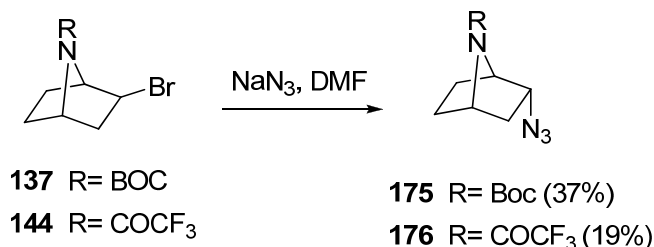
La primera aproximación a las azidas **X** fue mediante el uso de condiciones típicas de sustitución nucleófila a partir de los bromuros azabíclicos **137** y **144**. En caso de obtener productos *endo*-sustituídos, se tendría en cuenta la posibilidad de una posterior epimerización del C2, tal y como se ha hecho<sup>74</sup> previamente. Dicha isomerización se encontraría favorecida por la mayor estabilidad de los derivados *exo* frente a los *endo*, y sería crucial en el caso de obtener compuestos *endo*-sustituídos. En efecto, existen numerosas evidencias<sup>26</sup> de la falta de actividad biológica de los análogos 2-*endo* de epibatidina. Así, *endo*-epibatidina no muestra actividad antinociceptiva a una dosis de 1 mg/kg.<sup>29</sup>

Esta estrategia no fue, sin embargo, plenamente satisfactoria, ya que las azidas correspondientes se obtuvieron con rendimientos moderados (máx. 37%, ecuación 15), en condiciones drásticas (NaN<sub>3</sub>, DMF, 130 °C) y grandes excesos de reactivo, evitando tiempos de reacción largos para evitar la descomposición tanto de producto final como de partida. Otras condiciones experimentales usuales como TMSN<sub>3</sub>/TBAF,<sup>143,144</sup>

<sup>143</sup> 80 °C, 10 días, 9% (11%).

<sup>144</sup> (a) Masato, I.; Ken-ichi, K.; Tetsuo, O.; Takaya, H. *Synthesis* **1995**, 376; (b) Moreno-Vargas, A.J.; Schütz, C.; Scopelliti, R.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5632.

TMSN<sub>3</sub>/SnCl<sub>4</sub>,<sup>145</sup> TMSN<sub>3</sub>/BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>,<sup>146</sup> o condiciones de transferencia de fase<sup>147</sup> (NaN<sub>3</sub>, Bu<sub>4</sub>NBr, H<sub>2</sub>O: éter 1:1) dieron lugar a rendimientos bajos o incluso nulos, en los dos últimos casos, de la azida esperada.



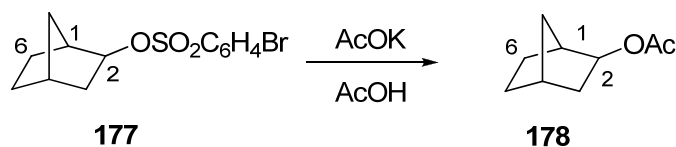
Ecuación 15.

De manera similar al caso de la azidación, estudios preliminares mostraron que la reacción de sustitución nucleófila en condiciones típicas (NaCN, DMF, reflujo) no era una estrategia práctica para la obtención de los nitrilos **Xb**.

Los cálculos mecano-cuánticos ofrecen una explicación plausible a la pobre reactividad de los bromuros de tipo **IX** en condiciones de sustitución nucleófila.

### III.D.1.a.i. Análisis computacional de la sustitución nucleófila en derivados de 2-*exo*-bromo-7-azabicyclo[2.2.1]heptano

Es bien sabido que los análogos carbocíclicos de los 7-azabicyclo[2.2.1]heptanos sujetos de este estudio, como por ejemplo 2-*exo*-arilsulfonatos derivados de norbornilo como **177**, son capaces de dar lugar a los productos de sustitución nucleófila correspondientes en procesos muy rápidos<sup>148a</sup> (ecuación 16).



Ecuación 16.

<sup>145</sup> Prakash, G.K.S.; Stephenson, M.A.; Shih, J.G.; Olah, G.A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3215.

<sup>146</sup> Guezguez, R.; Bougrin, K.; El Akri, K.; Benhida, R. *Tetrahedron Lett.* 2006, *47*, 4807.

<sup>147</sup> Takeuchi, Y.; Takagi, K.; Yamaba, T.; Nabetani, M.; Koizumi, T. *J. Fluorine Chem.* **1994**, *68*, 149.

<sup>148</sup> (a) Winstein, S.; Trifan, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1154; (b) Winstein, S.; Trifan, D.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2953; (c) Winstein, S.; Trifan, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1147; (d) Olah, G.A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 173.

La velocidad de estos procesos es muy superior a la esperada en relación con derivados no bicíclicos como el ciclohexilo, que poseen velocidades de reacción comparables a las de los *endo*-norbornanos análogos.<sup>148b,c</sup> Este efecto ha sido atribuido a la participación del enlace C1-C6 por estabilización hiperconjugativa,<sup>148d</sup> dando lugar a iones no clásicos en los que están involucrados tres centros y dos electrones. Dicha estabilización ha sido evaluada mediante cálculos computacionales para el caso del 7-azabicyclo[2.2.1]heptano **144**. Según dichos cálculos, en este caso la participación hiperconjugativa del enlace C1-C6 implica, como en el norbornano, la localización de una fracción de carga positiva sobre C1. En el caso del azanorbornano, sin embargo, esta carga puede ser estabilizada por el par de electrones solitario del nitrógeno, dando lugar al intermedio **179**, que en la figura 35 (parte superior) se compara con el carbocatión norbornílico (parte inferior).

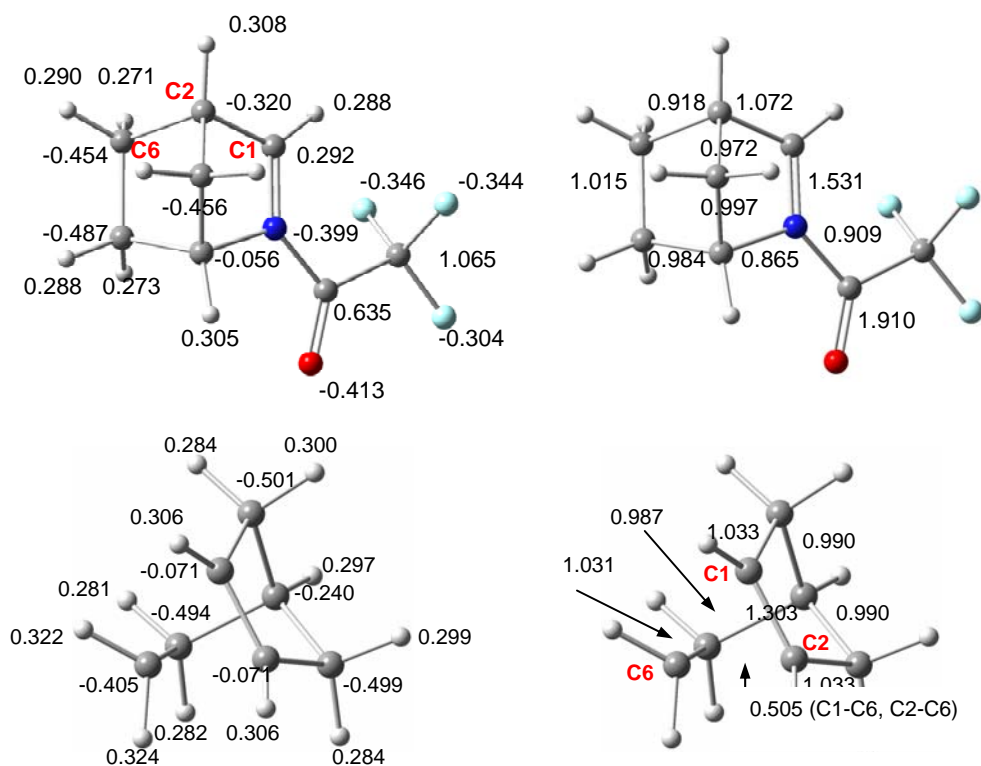


Figura 35. Intermedio **179** (parte superior), mostrando la carga atómica (izqda.) y orden de enlace Wiberg (dcha.). En la parte inferior, la estructura simétrica del carbocatión norbornílico, indicando la carga atómica (izqda.) y los órdenes de enlace Wiberg (dcha.).

En conclusión, de los cálculos se desprende que la estabilización hiperconjugativa que en biciclos norbornánicos aumenta la velocidad de la sustitución nucleófila en C2,

en los azabicyclo[2.2.1]heptanos correspondientes no daría lugar al producto 2-sustituido esperado a tenor de la diferente estructura y propiedades del catión intermedio.

Una vez evaluada la posibilidad de estabilización por hiperconjugación de un putativo catión 7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo que pudiera formarse en condiciones de sustitución nucleófila bimolecular, se estudió la reacción del mismo sustrato **144** con nucleófilos.

Por un lado, la salida del anión bromuro no supone un problema por la pequeña barrera energética que implica la inversión de N (*vide infra*). La entrada del nucleófilo (ejemplificado por CN<sup>-</sup>) sí implica, sin embargo, interacciones estéricas. Así, se ha podido verificar que el vector CN se desvía 24° respecto del vector C2-Br debido a que las repulsiones con H4<sub>endo</sub> y H5<sub>endo</sub> impiden un ataque frontal, obligando al ángulo NC-C2-Br a cerrarse (152.9°) con respecto al que presentaría una S<sub>N</sub>2 no impedida, tal y como ocurriría sobre el bromuro de *i*-propilo (161.2°) (figura 36). Este efecto lleva asociado un solapamiento menos eficiente de los orbitales implicados en la reacción, es decir,  $\sigma^*_{\text{C-Br}}$  y el orbital que alberga el par de electrones del anión cianuro, y, en consecuencia, un estado de transición menos estable. La barrera energética calculada para esta reacción en DMF es de  $\Delta G^\ddagger = 40.10 \text{ kcal mol}^{-1}$ , lo cual pone de manifiesto la dificultad con la que el proceso tendría lugar.

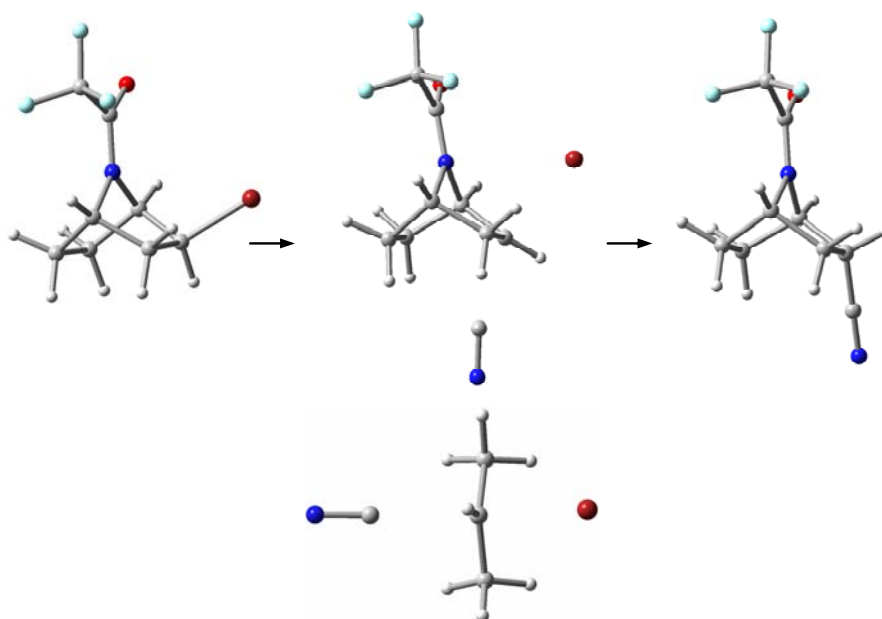
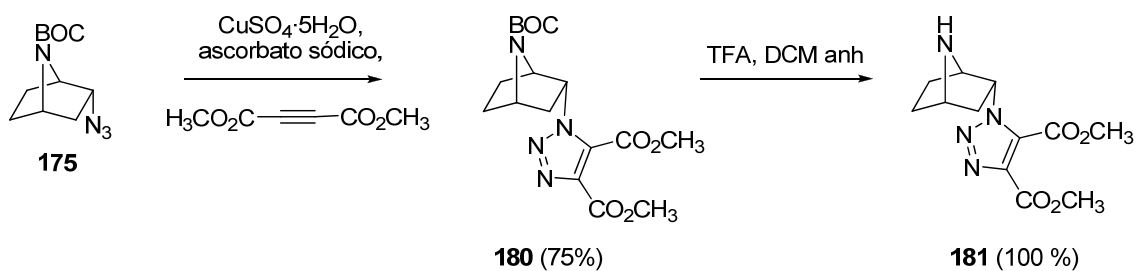


Figura 36.



### III.D.1.a.ii. Síntesis del triazol **181**

La cicloadición térmica de la azida **175** con acetilendicarboxilato de metilo permitió el aislamiento y caracterización del *endo*-2-triazol **180** en rendimientos bajos (18%, desde **137**), que mejoraron notablemente utilizando las condiciones de Sharpless<sup>149</sup> (75%, desde **175**, esquema 46). Estas condiciones, además de ser óptimas en cuanto al rendimiento, aumentan el interés por este procedimiento, puesto que la posible utilización de alquinos diferentemente sustituidos daría lugar únicamente al regioisómero 1,4-disustituido.



Esquema 46.

A continuación se analizó la epimerización del C2 del triazol obtenido. Para ello, y teniendo en cuenta que el compuesto **180** posee un grupo protector voluminoso, se procedió a la hidrólisis del carbamato antes de someter el producto a condiciones de epimerización (esquema 46).

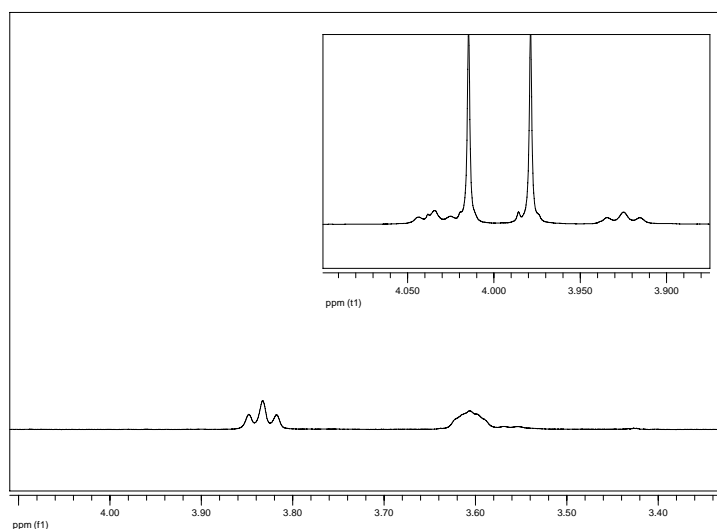
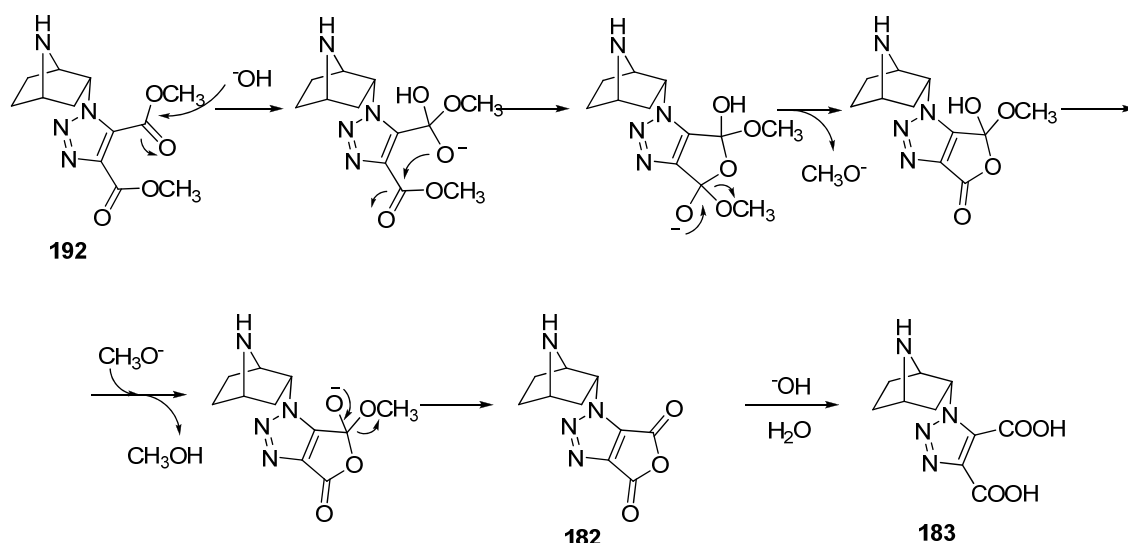


Figura 37. Ampliaciones del espectro de **181** (inserción) y **183** donde se observan las señales correspondientes a H1 y H4. En el espectro de **181** se observan las señales de los metilos de los grupos éster, que han desaparecido en **183**.

<sup>149</sup> Rostovtsev, V.V.; Green, L.G.; Fokin, V.V.; Sharpless, K.B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

Una vez obtenida la amina libre **181**, sin embargo, la reacción de ésta con *t*-BuOK<sup>74</sup> no dio lugar al resultado esperado, obteniéndose únicamente el diácido **183** (esquema 47) sin epimerización aparente. En el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del producto obtenido, el cambio más evidente que apoyó esta asignación fue la desaparición de las señales correspondientes a los metilos de los dos grupos éster (figura 37). El análisis de los experimentos bidimensionales de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-HSQC y <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H-COSY permitió verificar que el esqueleto azabicclico estaba intacto, así como que la disposición del sustituyente en posición C2 había sido mantenida. Así, en ellos se pueden asignar las señales a 3.84 y 3.61 ppm a los protones H1 y H4, respectivamente. En el espectro de <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H-COSY sólo una de ellas (H1) muestra correlación con H2, que a su vez está relacionada con las señales correspondientes a los dos protones en C3, siendo únicamente uno de estos últimos (el situado en posición *exo*) el que posee correlación con la señal de H4. H1 se mantiene como un triplete, debido a la presencia de dos protones contiguos en posición *exo*, uno de ellos el correspondiente a C2, confirmando así la disposición *endo* del anillo de triazol.



Esquema 47.

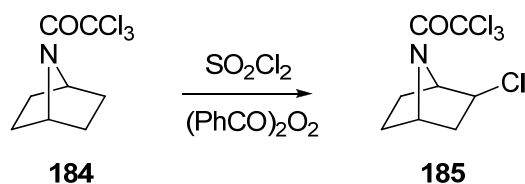
Es bien sabido que el *t*-BuOK, en presencia de pequeñas cantidades de agua, cataliza la hidrólisis de los ésteres alquílicos.<sup>150</sup> Según el mecanismo del esquema 47, la hidrólisis del diéster daría el furotriazol **182**, que durante el tratamiento del crudo de la

<sup>150</sup> Gassman, P.G.; Schenk, W.N. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 918.

reacción se transformaría en el diácido **194**, de acuerdo con la alta polaridad observada del compuesto obtenido.

### III.D.2. Reactividad del radical 7-aza-2-biciclo[2.2.1]heptilo.

Los decepcionantes resultados obtenidos en la síntesis de la azida deseada, así como la poca presencia<sup>51,55</sup> de ejemplos en la literatura que describan la naturaleza y reactividad del radical 7-aza-2-biciclo[2.2.1]heptilo, nos llevaron a plantear una serie de reacciones que pudieran ser útiles en la síntesis de análogos de epibatidina por formación de dicho radical. Según los precedentes en análogos carbocíclicos esta vía permitiría, además, la obtención preferente del isómero *exo*, evitando así la etapa de epimerización. De hecho, en uno de los escasos<sup>55</sup> ejemplos descritos de la utilización del radical 7-aza-2-biciclo[2.2.1]heptilo en la literatura (ecuación 17), la cloración radicalica del derivado **184** rindió como único isómero el *exo*-derivado **185**, un resultado similar al observado en las mismas condiciones cuando fueron aplicadas sobre norbornano.<sup>151</sup>



Ecuación 17.

#### III.D.2.a. Azidación radicalica

La azidación radicalica ha sido fundamentalmente estudiada en la reacción de sulfonilazidas con yoduros o ditiocarbonatos,<sup>152</sup> aunque existen precedentes con bromuros.<sup>153</sup> Sin embargo, en las condiciones experimentales descritas (EtSO<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, DLP, heptano, PhCl, 110 °C), o en combinación con NaI, la trifluoroacetamida **144** se recuperó inalterada.

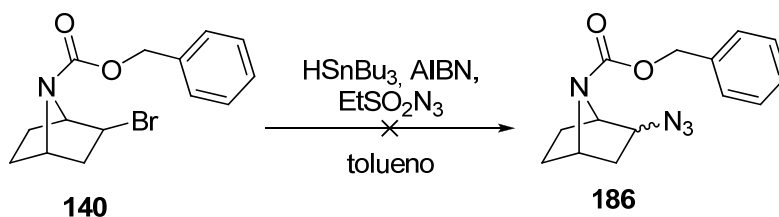
La modificación de las condiciones de generación de radicales, por adición lenta de HSnBu<sub>3</sub> en presencia de AIBN y etanosulfonilazida sobre el precursor **140**, dio un resultado similar (ecuación 18).

<sup>151</sup> Roberts, J.D.; Urbanek, L.; Armstrong, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 3049.

<sup>152</sup> Ollivier, C.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6496.

<sup>153</sup> Ollivier, C.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4717.

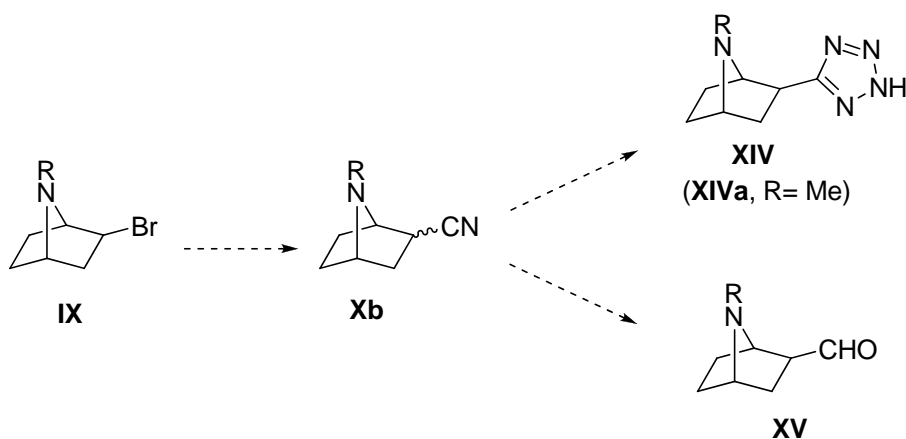
Por último, con la idea de formar un intermedio del tipo  $\text{Bu}_3\text{SnN}_3$ <sup>154</sup> se hizo reaccionar el precursor **144** con AIBN,  $\text{NaN}_3$  y  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$ . De igual modo, no se detectó reacción alguna.



Ecuación 18.

### III.D.2.b. Cianación radicalica.

Seguidamente, dadas las limitaciones encontradas en el caso de las azidas, se consideró la posibilidad de introducir un grupo nitrilo en el esqueleto azabíclico. Dicha funcionalidad permitiría una entrada inmediata a los análogos tetrazólicos de epibatidina **XIV** (esquema 48), por cicloadición [3+2], mientras que la reducción del grupo nitrilo permitiría llegar al aldehído **XV**, intermedio utilizado en la síntesis de ciertos análogos de epibatidina.<sup>51</sup> El tetrazol **XIVa** es conocido, encontrándose descrito en una patente,<sup>46,155</sup> aunque no se conoce ningún dato sobre su perfil farmacológico. El anillo de tetrazol forma parte de productos de interesantes propiedades farmacológicas, tales como **50** (figura 11).



Esquema 48.

<sup>154</sup> (a) Ismail, M.A.H.; Barrer, S.; Ella, D.A.A.; Abouzid, K.A.M.; Toubar, R.A.; Todd, M.H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1526; (b) Duncia, J.V.; Pierce, M.E.; Santella, J.B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2395.

<sup>155</sup> Shen, T. Y.; Harman, W. D.; Huang, D. F.; González, J. US (1998) 5817679.

Con los resultados de la azidación radicalica en mente, se optó por la síntesis de nitrilos por vía radicalica,<sup>156</sup> una metodología que ha demostrado su utilidad a partir de precursores radicalicos bromados.<sup>157</sup> De hecho, el procedimiento desarrollado por Stork ha sido aplicado en múltiples ocasiones;<sup>158</sup> en la síntesis de productos naturales, en casos donde estrategias de ciclación radicalica-captura de nitrilo permitía una funcionalización que resultaba útil en etapas avanzadas de reacción,<sup>158a</sup> o en los que la estrategia S<sub>N</sub>2 ofrecía resultados limitados.<sup>158b</sup> Este procedimiento introduce la utilización de isonitrilos, más conveniente que otros reactivos disponibles hasta la fecha para la cianación de radicales centrados en carbono, donde los precursores del grupo nitrilo eran cianógeno, haluros de cianógeno o alquilcianoformatos.<sup>159</sup> Según el procedimiento de Stork, una vez el ciclo radicalico se ha iniciado por la presencia de AIBN, éste se mantiene gracias a la presencia de hidruro de tributilestaño formado *in situ* por reacción del cloruro correspondiente con NaBH<sub>3</sub>CN.

En la tabla 9 se presentan los resultados obtenidos en la cianación radicalica del sustrato **144**, en diferentes condiciones. En nuestro caso, la aplicación de las condiciones de Stork<sup>156</sup> al bromuro **144** (entrada 1) dio los dos productos de cianación esperados, **187** y **188**, con un rendimiento del 30% y 1.4%, respectivamente, y la amina **189** (44%). La proporción relativa obtenida de los isómeros *endo* y *exo* se ajusta a la tendencia previamente observada para derivados norbornánicos análogos. Así, la halogenación radicalica de derivados de norbornano<sup>151,160</sup> y azanorbornano<sup>55</sup> anticipa esta preferencia, así como el moderado rendimiento, habiéndose descrito en este último caso la obtención del compuesto *exo*-**185** (ecuación 17) con un 31% de rendimiento sin detectarse la presencia del derivado *endo*. La obtención de la amina **189**, sin embargo, carece de precedentes.

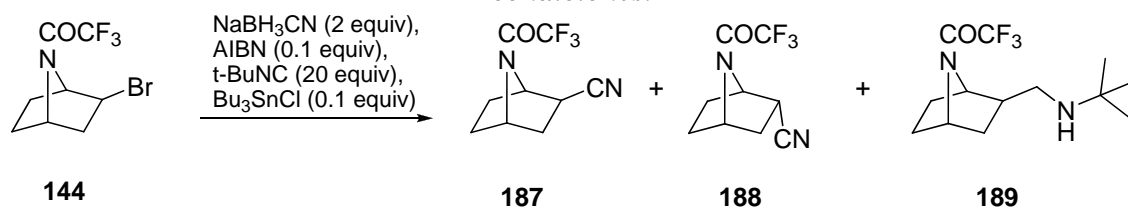
<sup>156</sup> Stork, G.; Sher, P.M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 303.

<sup>157</sup> Martin, J.; Jaramillo G, L.M.; Wang, P.G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5927.

<sup>158</sup> (a) Stork, G.; Sher, P. M.; Chen, H.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6384; (b) Yu, D.; d'Alarcao, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3240.

<sup>159</sup> (a) Tanner, D. D.; Rahimi, P. M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1674; (b) Tanner, D. D.; Bunce, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3028.

<sup>160</sup> (a) Kooyman, E. C.; Verter, G. C. *Tetrahedron* **1958**, *4*, 382; (b) Traynham, J. G.; Lee, Y.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *4*, 3590.

Tabla 9. Resultados de la cianación radicalica del compuesto **144** en diferentes condiciones.


Entrada	Método <sup>a</sup>	t (h)	Producto de partida recuperado	Nitrilo <i>exo</i> 187	Nitrilo <i>endo</i> 188	Amina 189
1	A	6	-	30%	1.4 %	44%
2	B	24	-	36%	2%	7%
3	C	32	22%	23% (30%)	-	-
4	C en <i>t</i> -BuOH	25	2%	38% (39%)	2%	-

a) A: AIBN (0.1 equiv), *t*BuNC (20 equiv), ClBu<sub>3</sub>Sn (0.1 equiv), NaCNBH<sub>3</sub> (2 equiv), *t*BuOH, reflujo; B: ídem A, adición en porciones de NaBH<sub>3</sub>CN; C: AIBN, adición lenta de HSnBu<sub>3</sub>, tolueno, reflujo.

La modificación de las condiciones experimentales (tabla 9, entradas 2 y 4) permitió obtener los nitrilos **187** y **188** en reacciones más selectivas, y en ciertos casos con rendimientos ligeramente superiores. En concreto, la adición fraccionada de NaBH<sub>3</sub>CN (tabla 9, entrada 2) disminuyó drásticamente el rendimiento obtenido de amina **189**. De igual modo, la adición lenta de HSnBu<sub>3</sub> (tabla 9, entrada 3), en oposición a su formación *in situ* con el sistema ClSnBu<sub>3</sub>/NaBH<sub>3</sub>CN, en presencia de *t*-butilisonitrilo permitió aislar el nitrilo esperado con un 23% (30%) de rendimiento en una reacción limpia en la que no se aisló la *t*-butilamina **189**. La utilización de *t*-butanol en estas condiciones (tabla 9, entrada 4) mejoró el rendimiento hasta un 38%. La disminución en la obtención de la amina **189** allí donde se evitó la presencia de elevadas concentraciones de NaBH<sub>3</sub>CN (tabla 9, entrada 2) o su utilización (tabla 9, entradas 3 y 4) parece indicar que este reactivo está directamente implicado en la obtención de dicho producto. Desafortunadamente, ninguna de las anteriores modificaciones supuso un aumento demasiado significativo en el rendimiento del producto de cianación, a pesar de la mejora en la selectividad.

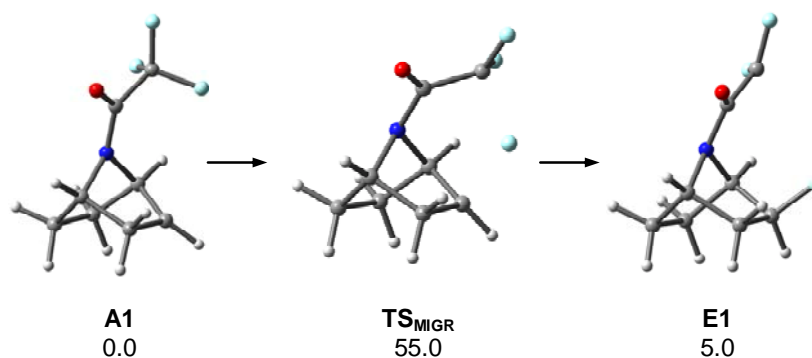
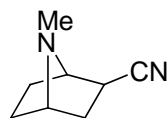


Figura 37. Estructuras optimizadas para el proceso de migración intramolecular de un átomo de flúor.

Ciertos autores han descrito una posible baja estabilidad del grupo funcional trifluoroacetamida en presencia de  $\text{HSnBu}_3$ .<sup>161</sup> Puesto que la disposición del resto trifluorometilo en los conformeros **A1** y **A3** (figura 37) resulta adecuada para una posible migración intramolecular de un átomo de F al carbono que soporta el radical, se ha calculado teóricamente su cinética con el fin de determinar si se trata de un proceso competitivo en las condiciones de reacción que pudiera explicar el moderado rendimiento obtenido. Los cálculos realizados indican que el proceso es endotérmico ( $\Delta G = 5.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) y presenta una energía libre de activación,  $\Delta G^\ddagger$ , de  $55.0 \text{ kcal mol}^{-1}$  (entalpía de activación  $\Delta H^\ddagger = 53.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). La magnitud de la barrera de activación indica que este proceso resulta, en cualquier caso, inviable en las condiciones de reacción empleadas.

Los datos espectroscópicos de los isómeros *exo*-**187** y *endo*-**188** confirman las estructuras asignadas. La configuración relativa de los nuevos estereocentros ha sido establecida en base a los espectros de  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY y RMN de  $^1\text{H}$ , así como a las constantes de acoplamiento de los protones H1 y H2 de ambos compuestos, y por comparación con los datos de *exo*-2-ciano-7-metil-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (**190**) (figura 38), que había sido sintetizado previamente por cicloadición 1,3-dipolar entre complejos pirrólicos de osmio y acrilonitrilo.<sup>79</sup> Así, en el derivado *exo*, el núcleo H1 se presenta como un doblete con una constante de acoplamiento de 3.3 Hz, mientras que en el isómero *endo* la señal de dicho protón corresponde a un triplete ( $J = 4.6 \text{ Hz}$ ).

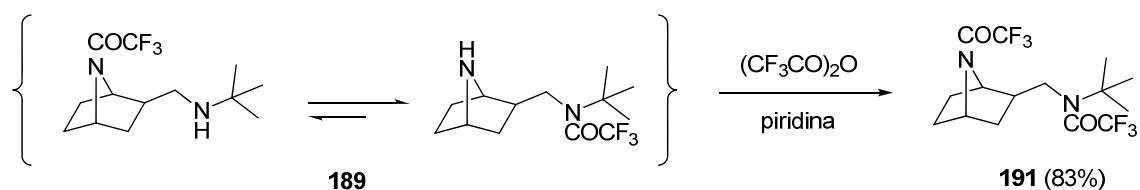
<sup>161</sup> Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edición, John Wiley & Sons, Nueva York, **1999**, p. 743.



190

Figura 38.

La estructura propuesta para la amina **189**, cuya aparición en reacciones radicálicas con *t*-butilisonitrilo no había sido descrita hasta ahora, ha sido establecida por sus datos espectroscópicos, así como por transformación en la bis-trifluoroacetamida **191** (esquema 49), obtenida por reacción con anhídrido trifluoroacético. De hecho, la amina **189** se mostró inestable, observándose que isomerizaba lentamente por migración del grupo trifluoroacetilo desde el nitrógeno del bicyclo hacia la amina exocíclica. La bis-trifluoroacetamida **191** mostró, como era de esperar, la presencia de dos señales a 158.0 y 153.8 ppm en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , y de un cuartete a 47.6 ppm correspondiente a un metileno con una constante de acoplamiento  $^4J_{\text{C-F}}$  de 3.0 Hz, además de las señales correspondientes al grupo *t*-butilo, 28.3 y 59.6/59.5 ppm, ésta última desdoblada como consecuencia de la presencia de invertómeros, una constante por lo demás en gran parte de los espectros de RMN analizados en esta Memoria, y que en algunos casos complicó o dificultó la diagnosis y la elucidación estructural.



Esquema 49.

### III.D.2.b.i. Mecanismo de la cianación radicalica.

Para explicar la estereoselectividad a favor del isómero *exo* frente al *endo* en la reacción de cianación radicalica y presentar un mecanismo para la formación de la amina **200**, se ha realizado un análisis computacional cuyos resultados y principales conclusiones se exponen a continuación.



Debido a la consabida piramidalización<sup>162</sup> del nitrógeno de la amida cuando dicho átomo forma parte de un derivado de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano, existen dos transformaciones geométricas en relación con el enlace amídico: la rotación alrededor del enlace C(O)-N, y la inversión piramidal del nitrógeno (figura 39), de modo que para el radical **A** existen un total cuatro conformeros posibles, **A1-A4**.

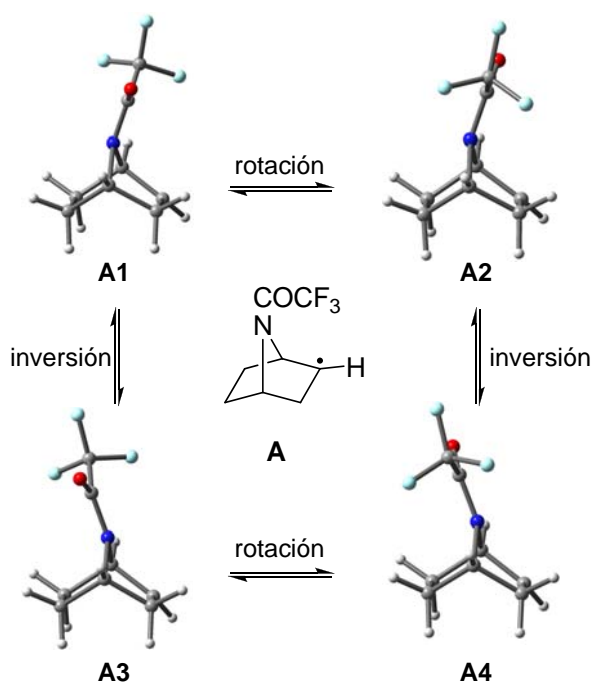


Figura 39.

Se ha considerado únicamente uno de los dos estados de transición posibles de la rotación alrededor del eje N-C(O): *s-cis* (**TSrot**), en el cual el enlace CO es *syn-periplanar* con respecto a los sustituyentes del N. El estado de transición alternativo, *s-trans* (*anti-periplanar*), implicaría una barrera de activación considerablemente mayor debido a las repulsiones que existirían entre el sustituyente de la amida y el anillo bicíclico<sup>163</sup> (para el conformero **A1**, ver figura 40).

Frente a esta visión del espacio conformational resulta imprescindible estimar las barreras energéticas de cada transformación, puesto que la topología de estas conformaciones podría estar dirigiendo el ataque sobre esta especie radicalica. Comparativamente, en ciertas conformaciones el ataque por la cara *exo* sobre el radical

<sup>162</sup> Ohwada, T.; Achiwa, T.; Okamoto, I.; Shudo, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 865.

<sup>163</sup> Otani, Y.; Nagae, O.; Naruse, Y.; Inagaki, S.; Ohno, M.; Yamaguchi, K.; Yamamoto, G.; Uchiyama, M.; Ohwada, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15191.

7-aza-2-biciclo[2.2.1]heptilo **A** podría estar desfavorecido con respecto al análogo carbonado por la presencia de un grupo voluminoso sobre el átomo de nitrógeno.

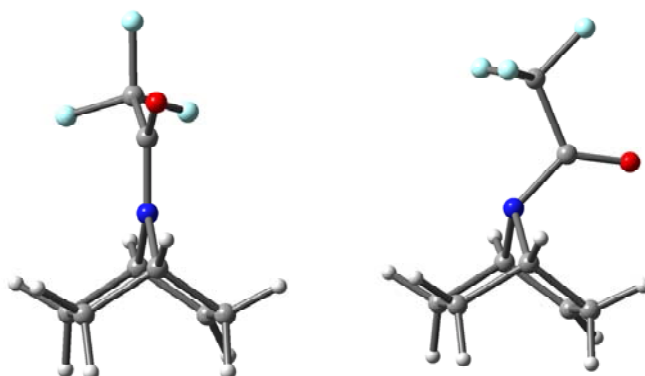


Figura 40. Estados de transición calculados para la inversión de nitrógeno (izqda., *TSinv*) y la rotación N-C(O) (dcha., *TSrot*) del conformero **A1**.

Así pues, para evaluar la influencia de la conformación de la amida en la selectividad del radical se han estudiado ambas transformaciones conformacionales descritas. La barrera energética correspondiente a la rotación ( $15 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) es moderada, resultando menor que la asociada a amidas acíclicas ( $21.37 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Esta disminución se debe a la pérdida de estabilización por resonancia, es decir, a la menor deslocalización del par de electrones solitarios que ocupan el orbital  $n_N$  no enlazante sobre el orbital antienlazante  $\pi^*_{C=O}$ <sup>163</sup> a causa de la rigidez impuesta por el esqueleto bicíclico. Éste distorsiona el entorno del N, afectando con ello a la geometría del orbital no enlazante, que podría estar inhibiendo la eficiente deslocalización del par de electrones solitarios. La rotación es, sin duda, el proceso limitante de la velocidad en el espacio conformacional, puesto que la inversión únicamente implica barreras en torno a  $1 \text{ kcal mol}^{-1}$ .

De los valores de estas barreras energéticas se deduce que el ataque por la cara *exo* en los conformeros **A1** y **A2** en ningún modo se ve impedido por la presencia de la amida, gracias a la rápida inversión piramidal del nitrógeno.

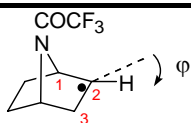
En cuanto a la hibridación del orbital, en la mayoría de radicales centrados en carbono el electrón desapareado ocupa un orbital de carácter *p*, siendo por tanto susceptible de ataque por ambas caras. En el caso del radical **A**, sin embargo, el carácter de dicho orbital se ve afectado por efectos torsionales y estereoelectrónicos, de modo

que éstos influyen indirectamente sobre la diastereoselectividad de la reacción. De hecho, se ha demostrado<sup>164</sup> que centros radicálicos con sustituyentes diferentes entre sí sufren una piramidalización fuertemente dependiente de efectos conformacionales. En el caso del radical **A**, el ángulo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> se aleja del ángulo característico de 120° de un radical *p*, no sólo por la evidente restricción impuesta por el anillo bicíclico, sino debido además a que la electronegatividad del nitrógeno acorta los enlaces N-C<sub>1</sub> y N-C<sub>4</sub>, cerrando aún más el ángulo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.<sup>165</sup> Todo ello fuerza la piramidalización del centro C<sub>2</sub>, acompañada de una disminución del carácter *p* del orbital que ocupa el electrón desapareado.

De acuerdo con esto, los cálculos de DFT asignan un carácter ligeramente piramidal al C<sub>2</sub>, donde la cara *exo* es más susceptible de ataque al disponerse el enlace C<sub>2</sub>-H hacia la cara *endo*, tal y como se observa para el radical 2-norbornilo.<sup>165</sup>

El cálculo de los parámetros geométricos (tabla 10) también confirma la piramidalización del radical carbonado hacia la cara *endo*, de acuerdo con el efecto 'staggering' descrito por Houk,<sup>166</sup> según el cual un átomo tricoordinado no simétrico sufrirá una piramidalización hacia una conformación alternada.

Tabla 10. Parámetros estructurales para las conformaciones **A1-A4**.

	<b>A1</b>	<b>A2</b>	<b>A3</b>	<b>A4</b>
C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> (°)	107.0	107.0	107.0	106.8
φ (°) <sup>a</sup>	16.4	16.4	19.7	19.7

a) Ángulo formado por el enlace C<sub>2</sub>-H y el plano C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

De igual modo, el análisis NBO<sup>167a</sup> muestra que esta distorsión provoca una inclinación del orbital con el electrón desapareado y piramidalización, optimizando así

<sup>164</sup> (a) Pacansky, J.; Dupuis, M. *J. Chem. Phys.* **1978**, 68, 4276; (b) Pacansky, J.; Dupuis, M. *J. Chem. Phys.* **1979**, 71, 2095; (c) Pacansky, J.; Dupuis, M. *J. Chem. Phys.* 1980, 73, 1867; (d) Yoshimine, M.; Pacansky, J. *J. Chem. Phys.* **1981**, 74, 5168; (e) Paddon-Row, M. N.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5046.

<sup>165</sup> Kawamura, T.; Koyama, T.; Yonezawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3220.

<sup>166</sup> (a) Rondan, N. G.; Paddon-Row, M. N.; Caramella, P.; Mareda, J.; Mueller, P. H.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4974. (b) Houk, K. N.; Rondan, N. G.; Brown, F. K.; Jorgensen, W. L.; Madura, J. D.; Spellmeyer, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5980. (c) Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 701.

<sup>167</sup> (a) Gómez-Sánchez, E.; Soriano, E.; Marco-Contelles, J. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6784, ver Anexo; (b) Paddon-Row, M. N.; Houk, K. N. *J. Phys. Chem.* **1985**, 89, 3771.

el solapamiento y favoreciendo la estabilización por hiperconjugación con los enlaces que se encuentran en el mismo plano. La no equivalencia de ambas caras se hace también patente en mapas de densidad de espín,<sup>167a</sup> donde se confirma que ésta se concentra en la cara *exo*.

Se puede afirmar, por todo ello, que tanto los efectos torsionales como la hiperconjugación provocan<sup>167b</sup> la piramidalización hacia la cara *endo*.

Por otro lado, la estereoselectividad de la adición sobre el radical 7-aza-2-biciclo[2.2.1]heptilo **A** se ha estudiado a través de la modelización de los ocho estados de transición que surgen al considerar los dos posibles ataques (por las caras *endo* y *exo*) sobre los cuatro conformeros **A1-A4**.

En el ataque por la cara *exo*, el grupo amida juega un papel importante en el proceso. De hecho, ambos conformeros **A1** y **A3**, interconvertibles por inversión de N, dan lugar al mismo aducto (**B1<sub>x</sub>** = **B3<sub>x</sub>**, figura 41) debido a que la aparición de una pequeña interacción estabilizadora en forma de enlace de hidrógeno débil entre el átomo de oxígeno del carbonilo y un protón *t*-butílico promueve dicha inversión sobre el conformero **A3** durante el ataque, dando lugar al mismo intermedio de transición que el ataque sobre **A1** (**TS<sub>A3x</sub>** = **TS<sub>A1x</sub>**).

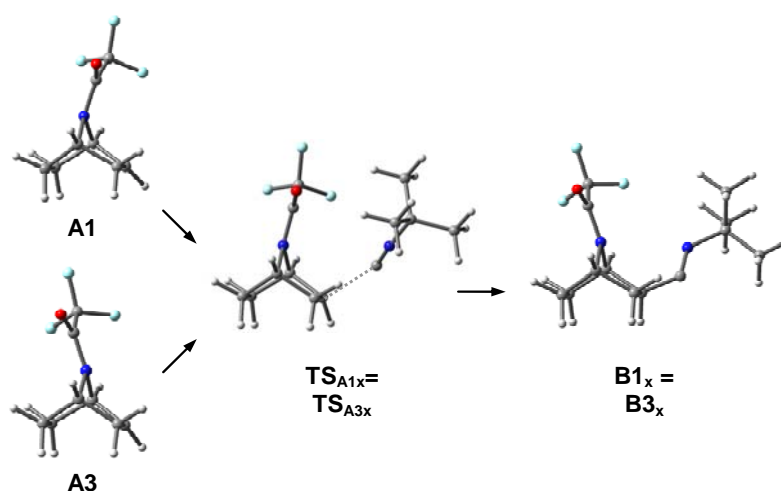


Figura 41.

Una vez que este intermedio se forma, sufre espontáneamente una inversión de nitrógeno para minimizar interacciones estéricas con el *t*-butilisonitrilo, tal y como se puede observar en la figura 30 (**B1<sub>x</sub>** = **B3<sub>x</sub>**). La pequeña barrera de activación asociada

a esta inversión también es aprovechada para la minimización del mismo efecto estérico en el caso de los conformeros **A2** y **A4**.

En el caso del ataque *endo*, la falta de interacción entre el carbonilo y el isonitrilo por la topología del ataque permite que la piramidalización inicial sea mantenida a lo largo de la coordenada de reacción.

El resultado de los cálculos se muestra en la tabla 11. Como se puede observar, el ataque *exo* es el proceso cinéticamente favorecido, aunque únicamente por un pequeño margen de 1.5-2 kcal mol<sup>-1</sup>. Esta tendencia se observa tanto en estado gaseoso como en disolución. El producto termodinámico es también el correspondiente al ataque *exo*, cuya aparición tiene lugar en un proceso ligeramente exotérmico, en contraste con el ataque *endo*, endotérmico por ~ 4 kcal mol<sup>-1</sup> en el caso de todos los conformeros.

Tabla 11. *Parámetros termodinámicos (kcal mol<sup>-1</sup>) en fase gaseosa y en disolución (t-BuOH) para el ataque por las caras exo y endo de los conformeros A1-A4.*

Conformero	Adición	$\Delta H_{\text{gas}}^{\#}$	$\Delta H_{\text{gas}}$	$\Delta G_{\text{gas}}^{\#}$	$\Delta G_{\text{gas}}$	$\Delta G_{\text{sol}}^{\#}$	$\Delta G_{\text{sol}}$
<b>A1</b>	<i>exo</i>	5.3	-19.0	16.1	-6.1	19.6	-0.9
	<i>endo</i>	7.3	-12.3	17.9	0.1	21.1	4.4
<b>A2</b>	<i>exo</i>	4.2	-18.9	16.5	-7.4	20.1	-1.0
	<i>endo</i>	7.5	-12.1	18.0	0.1	21.5	4.9
<b>A3</b>	<i>exo</i>	5.2	-19.1	16.0	-6.3	20.2	-0.3
	<i>endo</i>	7.6	-12.2	18.1	-0.2	21.8	3.8
<b>A4</b>	<i>exo</i>	4.1	-19.1	16.3	-7.5	19.7	-1.9
	<i>endo</i>	7.5	-12.0	18.1	-0.1	21.2	3.7

La inclinación *endo* del enlace C2-H implica la orientación del orbital semiocupado en la dirección *exo*, según se desprende del análisis a nivel electrónico (*vide supra*). La inclinación de este enlace en la dirección opuesta supondría la disposición eclipsada del mismo con respecto al enlace C1-H en el estado de transición durante el ataque desde la cara *endo* (figura 42), desestabilizando el estado de transición correspondiente. La inclinación del enlace C2-H hacia la cara opuesta evita esta repulsión por alineamiento con el enlace C1-H, al situarse dichos enlaces de forma alternada (*staggered*) en el estado de transición del ataque *exo*.

Tanto la piramidalización del centro C2 de la especie radicalica **A** como la mayor estabilidad del estado de transición *exo* son, por tanto, consecuencia de la necesidad de minimizar el eclipsamiento de los enlaces C1-H y C2-H en el estado de transición, y de maximizar el efecto estabilizador de la hiperconjugación.

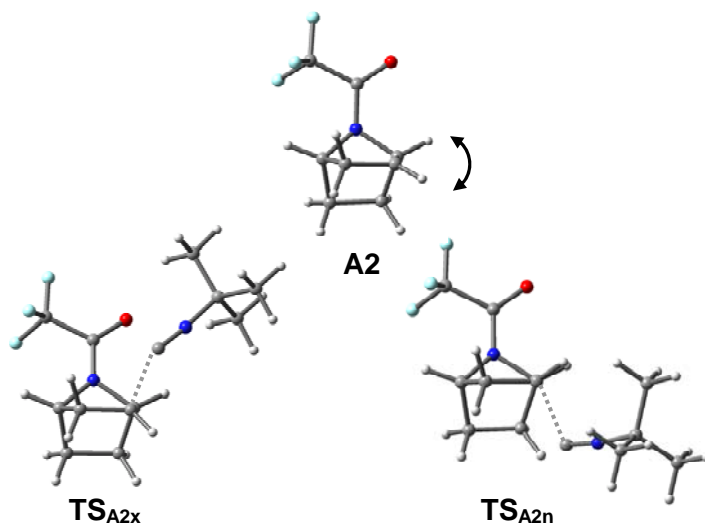
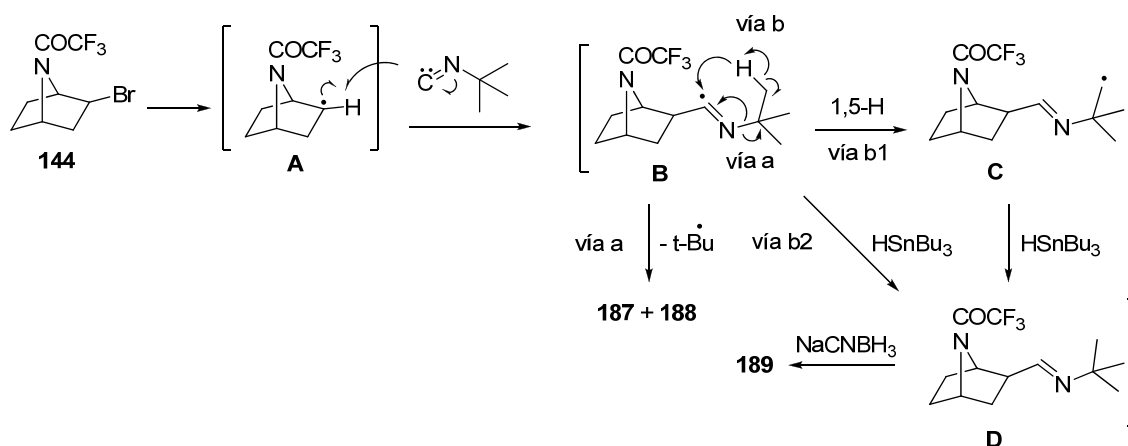


Figura 42. Efecto 'staggering' en el radical **A2** (arriba) y en las estructuras de transición del ataque *exo*- (abajo, izqda.) y *endo*- (abajo, dcha.).

El proceso de fragmentación para dar lugar a los nitrilos (**187** y **188**, vía *a*, esquema 50) y el radical *t*-butilo<sup>164e</sup> supone una moderadamente baja energía de activación y es fuertemente exotérmico, tanto en el caso del estado de transición proveniente del ataque *exo* como *endo* (figura 43).



Esquema 50.

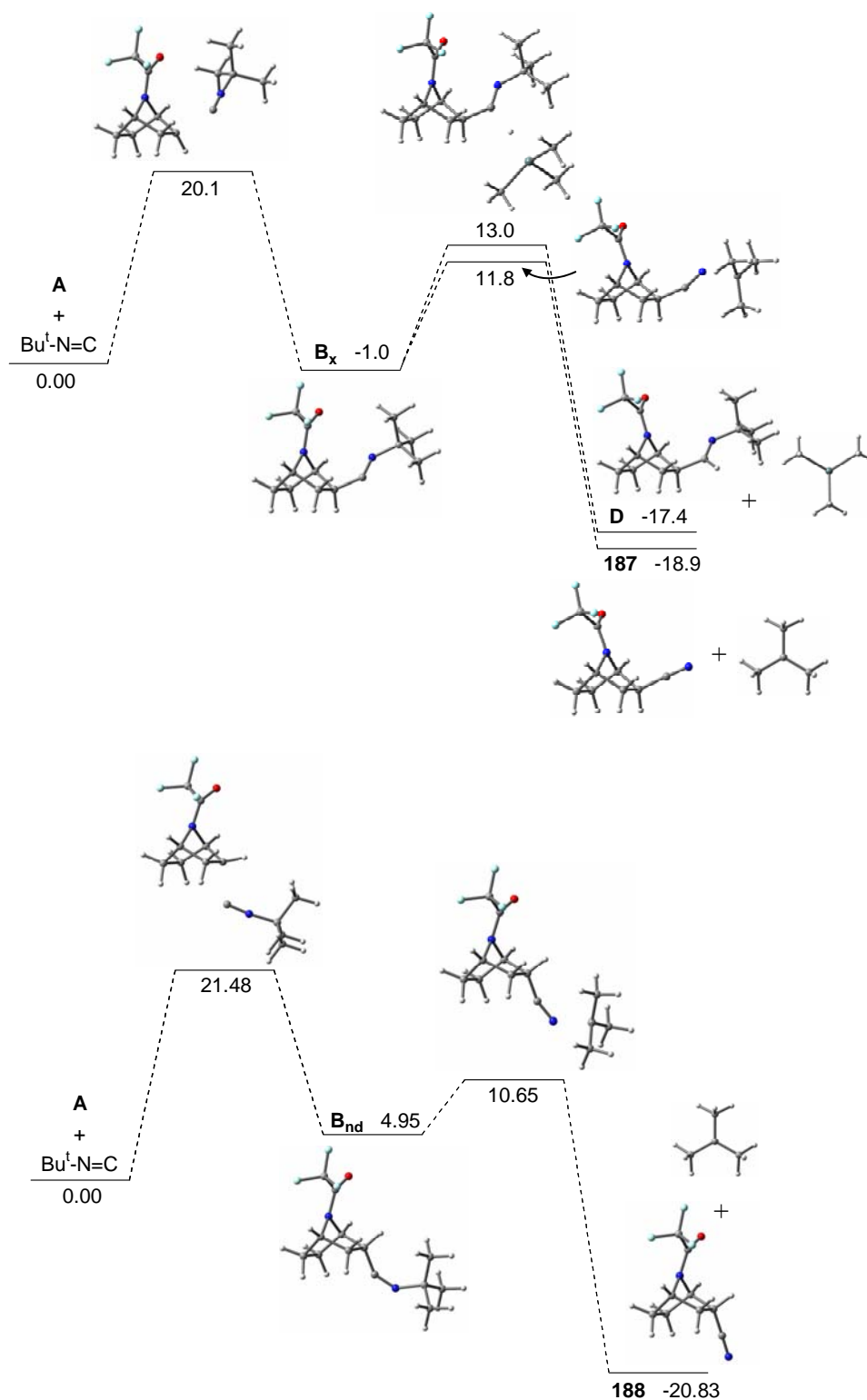


Figura 43. Diagrama de energías para el ataque exo (arriba) y endo (abajo) de *t*-butilisonitrilo sobre el radical **A2**.

La formación de la amina **189** puede tener lugar por dos vías alternativas. La primera (*b1*) transcurriría por migración intramolecular [1,5]-H en el intermedio **B**<sup>168</sup> generando **C**, que por transferencia intermolecular de hidrógeno por parte de HSnBu<sub>3</sub> rendiría **D** (esquema 50); y la segunda (*b2*), directamente por transferencia intermolecular de hidrógeno por HSnBu<sub>3</sub> del radical **B** para dar lugar a **D**.

Ambas vías han sido evaluadas computacionalmente. La hidrogenación directa de **B** es una etapa exotérmica (-16.4 kcal mol<sup>-1</sup> desde **B**) con una barrera energética hasta el estado de transición correspondiente tan solo 1.2 kcal mol<sup>-1</sup> mayor que la de la fragmentación para dar los nitrilos **187** y **188** desde dicho intermedio. Por otro lado, la transferencia intramolecular de hidrógeno es una etapa endotérmica (8.0 kcal mol<sup>-1</sup>, desde **B**) con una energía de activación ligeramente elevada (25.2 kcal mol<sup>-1</sup> desde **B**; 24.1 kcal mol<sup>-1</sup> desde los reactivos), estando por tanto la reducción directa para dar **D** más favorecida tanto cinética como termodinámicamente (vía *b2*).

La alta viscosidad<sup>169</sup> de *t*-BuOH, que dificultaría la salida del radical *t*-butilo de la celda del disolvente, puede ser otra razón de la competitividad de la formación de **189** frente a la formación del nitrilo **187**, proceso tanto termodinámica como cinéticamente más favorecido. El uso de otro disolvente menos viscoso, como tolueno,<sup>170</sup> en estas condiciones no permitió verificar este punto, puesto que la limitada solubilidad del cianoborohidruro sódico en tolueno impidió la generación *in situ* de HSnBu<sub>3</sub> y por tanto su participación manteniendo el ciclo radicalico.

#### III.D.2.b.ii. Síntesis del tetrazol **193** y el oxadiazol **195**

Tal y como se anticipó al iniciar el estudio de la cianación, un grupo nitrilo permite múltiples transformaciones posteriores que son origen de diversidad química, como la síntesis de tetrazoles, potenciales análogos de epibatidina según se comentó en los *Objetivos* de esta Memoria.

Bioisósteros de ácidos carboxílicos, los tetrazoles tienen valores de pKa similares a éstos.<sup>184</sup> Presentan además una mayor estabilidad metabólica, por su mayor resistencia a los mecanismos metabólicos de degradación, así como una mayor absorción relativa que los ácidos correspondientes, al ser unas 10 veces más lipófilos que ellos. Además,

<sup>168</sup> Según se ha verificado por ESR, la reacción del radical Et<sub>3</sub>Si• con isonitrilos da lugar a un radical imidoilo semejante a **B**. Chatgililoglu, C. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1229.

<sup>169</sup> Kropp, P. J.; Adkins, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2709.

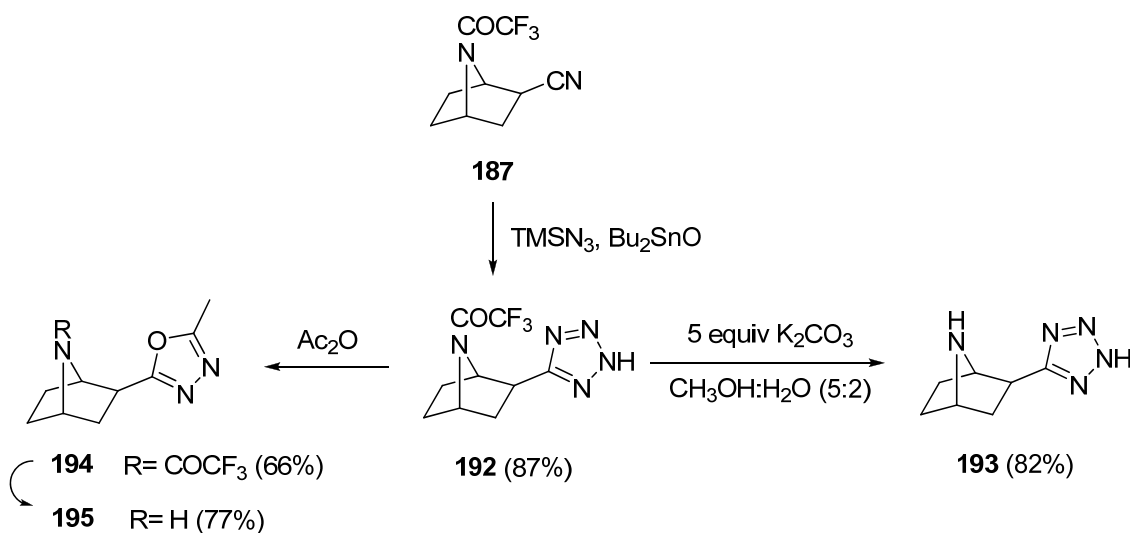
<sup>170</sup> *Lange's Handbook of Chemistry*, 15ª Edición, John A. Dean, McGraw-Hill, Inc. Nueva York 1999.



su capacidad para formar enlaces de hidrógeno puede ofrecer cierta ventaja a la hora de establecer interacciones con el receptor.

Así, pues, una de las transformaciones más interesantes a partir del nitrilo es la formación de tetrazoles por cicloadición [3+2]. En la literatura existe una amplia variedad de condiciones puestas a punto para efectuar esta conversión. Por ejemplo, las condiciones típicas de formación de ácido hidrazoico *in situ*<sup>171</sup> ( $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NaN}_3$ ), permitieron la obtención del tetrazol esperado **192** (esquema 51) a partir del nitrilo **187** con bajo rendimiento [12% (28%)], pudiéndose recuperar, incluso tras calentamiento prolongado, el producto de partida. El uso de microondas en condiciones<sup>172</sup> similares no mejoró los resultados.

El uso de otras condiciones, como  $\text{TMSN}_3/\text{TBAF}$ <sup>173</sup> ó  $\text{TMSN}_3/\text{KF}$  no permitió obtener el producto en mayores rendimientos, detectándose en el segundo caso presencia mayoritaria del producto de partida a pesar de mantener el calentamiento más de 30 h. Finalmente, con óxido de dibutilestaño y  $\text{TMSN}_3$ <sup>174</sup>, método que ha sido utilizado con buenos resultados en casos de nitrilos de arilo estéricamente impedidos y nitrilos alquílicos desactivados,<sup>175</sup> como es el caso del intermedio **187**, se obtuvo el tetrazol **192**<sup>155</sup> puro con un 87% de rendimiento.



Esquema 51.

<sup>171</sup> Rauter, A. P., Padilha M. J. *Carbohydr. Chem.* **2005**, 24, 275.

<sup>172</sup> Alterman, M and Hallberg, A. J. *Org. Chem.* **2000**, 65, 7984.

<sup>173</sup> Amantini, D.; Beleggia, R.; Fringuelli, F.; Pizzo, F. and Vaccaro, L. J. *Org. Chem.* **2004**, 69, 2896.

<sup>174</sup> Wittenberg, S. J., Donner, B. G. J. *Org. Chem.* **1993**, 58, 4139.

<sup>175</sup> Himo, F.; Demko, Z. P., Noodleman, L.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12210.

Para la caracterización del tetrazol obtenido se procedió, por un lado, a la desprotección del nitrógeno del anillo bicíclico, y, por otro, a la acetilación del NH del tetrazol.<sup>176</sup> Mientras que la desprotección transcurrió con un rendimiento del 82%, y permitió la caracterización del compuesto **193**, en las condiciones de acetilación<sup>177</sup> no se aisló el *N*-acetil tetrazol esperado. Por el contrario, de los datos analíticos y espectroscópicos se concluyó que el producto aislado era el 1,3,4-oxadiazol **194** (esquema 50), cuya aparición se puede racionalizar según el mecanismo del esquema 51.

La confirmación de la estructura de los 1,3,4-oxadiazoles **194** y **195** se hizo por comparación con los datos espectroscópicos del compuesto obtenido con los previamente descritos para los 1,3,4- y 1,2,5-oxadiazoles **196-199**<sup>178,179</sup> de la figura 44. Así, el derivado **194** presenta carbonos cuaternarios en el espectro de RMN de <sup>13</sup>C a 166.9/166.8 y 164.6/164.5 ppm (desdoblados a causa de la existencia de invertómeros), estando las correspondientes señales para el producto desprotegido **195** a 169.4 y 164.1 ppm; en ambos casos comparables a los de las estructuras **196** y **197**.

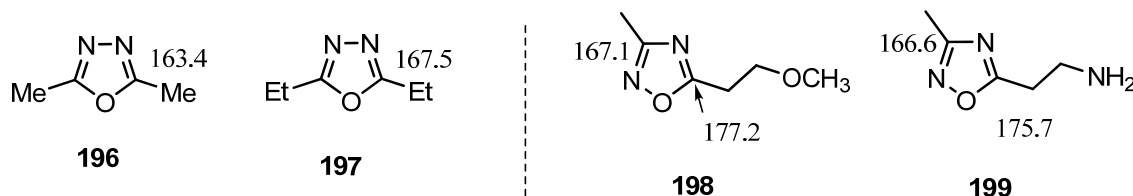


Figura 44.

En efecto, aunque no es el procedimiento típico para la síntesis de oxadiazoles,<sup>180</sup> la reacción de tetrazoles con anhídridos de ácido o cloruros de ácido da lugar a 1,3,4-oxadiazoles, teniendo como intermedio el producto acetilado **XVI**.<sup>181</sup> Este intermedio no fue aislado, al darse el reordenamiento *in situ* tal y como se muestra en el esquema 52. Sorprendentemente, tal reordenamiento no había sido descrito en la referencia

<sup>176</sup> Sadlej-Sosnowska, N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8737.

<sup>177</sup> Rajasekaran, A.; Thampi, P. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2005** *40*, 1359.

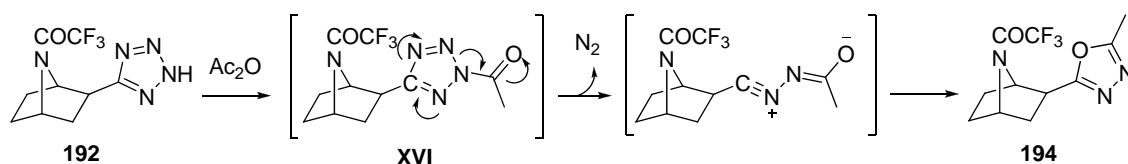
<sup>178</sup> Lutun, S.; Hasiak, B.; Couturier, D. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 111.

<sup>179</sup> Macor, J.E.; Ordway, T.; Smith, R.; Verhoest, P.R.; Mack, R.A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3228.

<sup>180</sup> Ainsworth, C.; Hackler, R. E. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3442.

<sup>181</sup> Shaban, M. A. E.; Nasr, A. Z. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1997**, *68*, 333.

original para la síntesis de tetrazoles acetilado.<sup>177</sup> Resulta interesante que el 1,2,4-oxadiazol relacionado **35** (figura 9) es un analgésico muscarínico.<sup>182</sup>



Esquema 52.

El tautómero 2H indicado en los esquemas es el más estable en fase gaseosa<sup>183</sup>, siendo el 1H predominante en disolución. Se ha elegido sin embargo esta representación por su concordancia con el hecho de que la N-alquilación<sup>184</sup> y la reacción con cloruros de ácido (reacción de Huisgen<sup>185</sup>) tienen lugar en la posición N2 del tetrazol.

### III.D.2.c. Adición a acrilonitrilo y síntesis del tetrazol **202**.

Los moderados rendimientos obtenidos en la reacción radicalica con *t*-butilisonitrilo nos llevaron a considerar la posibilidad de utilizar un sustrato con una mayor capacidad aceptora de radicales libres. El acrilonitrilo, además de ser un excelente aceptor en este tipo de reacciones, permitiría obtener un nitrilo homologado con una cadena separadora entre el sistema azabíclico y el grupo CN de dos eslabones que, de igual modo al nitrilo **187**, sería susceptible de ser transformado en el correspondiente tetrazol. La comparación del perfil farmacológico entre el nuevo tetrazol homologado y **193** proporcionaría interesante información sobre el centro activo de los receptores nicotínicos.

La reacción de **144** con acrilonitrilo, en las condiciones típicas,<sup>186</sup> permitió el aislamiento del *exo*-nitrilo **200** con un 38% de rendimiento, junto con cantidades apreciables de productos resultantes de la adición múltiple de los radicales intermedios a acrilonitrilo (7%, doble adición; 5%, triple adición). La aparición de estos productos es

<sup>182</sup> (a) Ellis, J. L.; Harman, D.; González, J.; Spera, M. L.; Liu, R.; Shen, T. Y.; Wypij, D. M.; Zuo, F. J. *Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, 288, 1143; (b) Duttaroy, A.; Gomeza, J.; Gan, J.-W.; Siddiqui, N.; Basile, A. S.; Harman, W. D.; Smith, P. L.; Felder, C. C.; Levey, A. I.; Wess, J. *Mol. Pharmacol.* **2002**, 62, 1084.

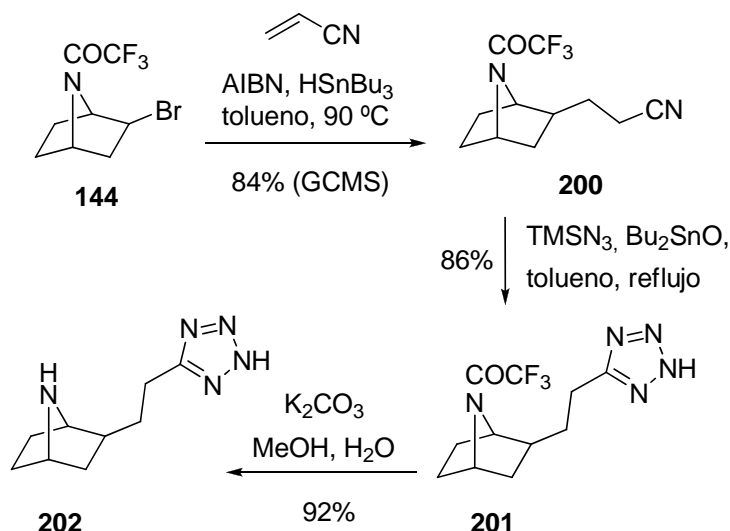
<sup>183</sup> Butler, R. N. en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Potts, K. T., Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1984; Vol. 5, p. 804.

<sup>184</sup> Herr, R.J. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 3379.

<sup>185</sup> Hassner, A.; Stumer, C. en *Organic Syntheses Based on Name Reactions*, 2ª Ed., Pergamon, Amsterdam, **2002**, p. 173.

<sup>186</sup> Giese, B.; González-Gómez, J. A.; Witzel, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 69.

probablemente consecuencia del exceso de acrilonitrilo utilizado, necesario para evitar la formación del producto reducido.<sup>187</sup> Un aumento de la molaridad desde 0.02 M a 0.4 M, con el objeto de favorecer procesos de terminación, permitió la obtención del nitrilo **200** con un rendimiento superior (84%), evitando tanto la aparición de los productos de adición múltiple como del producto reducido, según se observó en el análisis por GC/MS del crudo.



Esquema 53.

La transformación del nitrilo **200** en el tetrazol **201** siguiendo la misma secuencia sintética utilizada para **187** permitió el aislamiento del tetrazol **202**, homólogo de **193**, con un 79% de rendimiento global desde **200** tras la desprotección del nitrógeno azabicyclico (esquema 53).

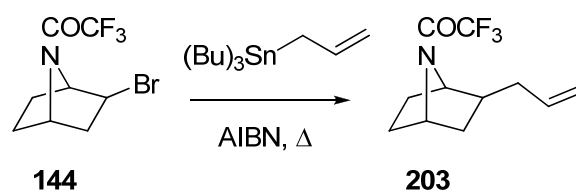
#### III.D.2.d. Adición a aliltributilestaño.

Tras los moderados resultados obtenidos en las reacciones del precursor radicalico **144** en condiciones de cianación radicalica y la satisfactoria obtención de los nitrilos homologados en la adición a acrilonitrilo, nos propusimos la síntesis de otro tipo de intermediarios, vía radicales libres, que pudiera ser de interés para la síntesis de análogos de epibatidina.

Así, la adición a aliltributilestaño nos permitiría el acceso a un tipo de derivados interesante, en especial en combinación con nuestra metodología de síntesis de

<sup>187</sup> Giese, B.; Dupuis, J.; Nix, M. *Org. Syntheses* **1987**, 65, 236.

compuestos azabíclicos *N*-sustituídos, para sintetizar análogos conformacionalmente restringidos de epibatidina.



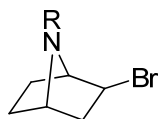
Esquema 54.

En las condiciones típicas, la reacción de aliltributilestano (AIBN cat., tolueno, 80 °C) con el 7-azabicyclo[2.2.1]heptano **144**, dio lugar a crudos muy limpios aunque en reacciones incompletas, en las que 1-(2-alil-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2,2,2-trifluoroetanona **203** (esquema 54), el producto esperado, sólo se pudo aislar con bajo rendimiento (13%), probablemente debido a su alta volatilidad o a su baja estabilidad, ya que descompuso antes de poder ser analizado exhaustivamente. El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  está de acuerdo con esta estructura. Así, en él se pueden observar dos multipletes a 5.81-5.59 (1H) y 5.12-5.00 (2H), además de cuatro señales, dos por invertómero, para los protones cabeza de puente (invertómero mayoritario: 4.74 ppm, *t*,  $J = 4.5$  Hz y 4.29-4.23 ppm, *m*; invertómero minoritario: 4.56-4.51 y 4.51-4.46 ppm, *m*)

Merece la pena recordar en este punto que un derivado anterior con un grupo alilo, en este caso sobre el nitrógeno azabíclico (**174**), dio similares problemas de aislamiento.

### III.E. CICLACIÓN RADICÁLICA INTRAMOLECULAR. SÍNTESIS DE ANÁLOGOS CONFORMACIONALMENTE RESTRINGIDOS.

En la *Introducción* de esta Memoria se ha señalado la importancia de los análogos conformacionalmente restringidos para comprender la utilidad de modelos farmacofóricos y validar los diversos modelos computacionales de los diferentes subtipos del receptor nicotínico. Excepto en contadas ocasiones,<sup>50</sup> la mayoría de los análogos conformacionalmente restringidos de epibatidina sintetizados no han mostrado gran afinidad por los receptores  $\alpha 4\beta 2$ . Es necesaria, por tanto, la síntesis de nuevos compuestos cuya rigidez pueda ayudar a identificar los elementos más importantes de la interacción sustrato-receptor para el caso de los receptores  $\alpha 4\beta 2$ , y que a su vez permitan la síntesis de análogos selectivos de este subtipo, y por tanto con un perfil farmacológico más aceptable.



**IX**

Figura 46.

Con una metodología puesta a punto para la reacción radicalica de los precursores de tipo **IX** (figura 46) nos dispusimos a continuación a valorar la utilidad de este tipo de precursores en reacciones de ciclación radicalica intramolecular, allí donde el grupo sobre el nitrógeno del 7-azabicyclo[2.2.1]heptano tuviera la capacidad de actuar como aceptor radicalico. Se describen a continuación los resultados obtenidos en la ciclación radicalica de los precursores **141** (carbamato), **147**, **146** (amidas), **122** (amina) y **148** (sulfonamida).

La lógica detrás del diseño de estos precursores radica en la búsqueda de cadenas de diferente longitud y naturaleza, capaces de dotar al anillo aromático de diferentes grados de flexibilidad. Esta elección se validará tanto experimentalmente como con el estudio computacional (DFT) de los precursores, proponiéndose un modelo capaz de predecir cualitativamente la aparición del producto de ciclación. El estudio computacional permitirá comprender los mecanismos de estas reacciones, en especial el papel en las mismas de la funcionalidad sobre el nitrógeno, así como predecir qué

cadena son más apropiadas para facilitar el acercamiento del grupo aceptor al radical, y permitir así la reacción de ciclación radicalica intramolecular.

En ciertos casos, los precursores elegidos serán potencialmente capaces de introducir un valor añadido a la metodología. En concreto, la elección de la sulfonamida como cadena de unión entre azabicyclo y anillo aromático ofrecería la posibilidad, mediante la formación del compuesto resultante y eliminación reductiva de SO<sub>2</sub>, de dirigir la síntesis de análogos de epibatidina que no fueran accesibles por otras metodologías.

La síntesis de derivados similares (**37**, **38**, figura 47) se ha llevado a cabo<sup>47</sup> siguiendo una metodología basada en la reacción de Heck, donde, por un lado, fue imprescindible partir de un anillo aromático convenientemente funcionalizado que pudiera efectuar el acoplamiento de Heck, y por otro que poseyera un precursor adecuado del halógeno presente en el producto final.

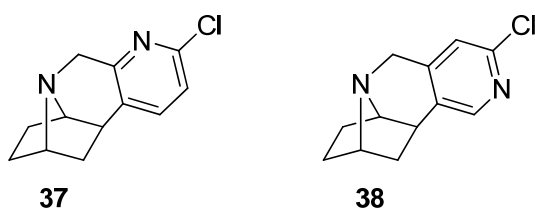


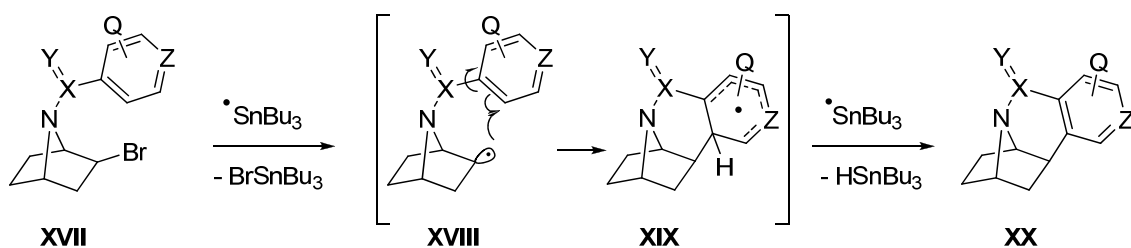
Figura 47.

La sustitución aromática homolítica es bien conocida.<sup>188,189,190</sup> En derivados de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano se ha descrito recientemente la síntesis radicalica del derivado **46**<sup>51</sup> (figura 10) a partir del precursor bromado **148**, donde la adición al anillo aromático se ve favorecida por el carácter intramolecular de la misma. En este capítulo se presenta una nueva estrategia de síntesis de derivados conformacionalmente restringidos similares a **46**, y basada en la sustitución homolítica aromática de derivados N-funcionalizados según el esquema 55.

<sup>188</sup> Minisci, F. *Top. Curr. Chem.* **1976**, 62, 1.

<sup>189</sup> Testaferro, L.; Tiecco, M.; Spagnolo, P.; Zanirato, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1975**, 105, 761.

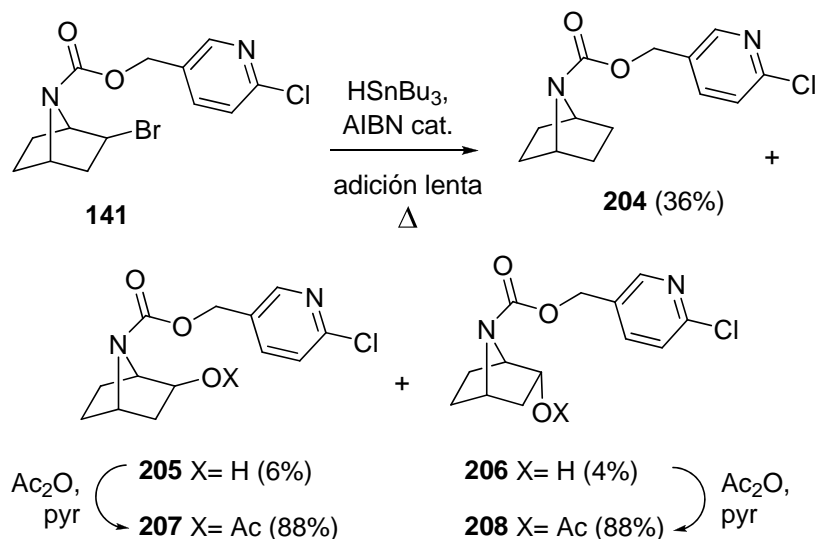
<sup>190</sup> González, M.A.; Molina-Navarro, S. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7462.



Esquema 55.

### III.E.1. Reacción radicalica intramolecular del carbamato azabicíclico 141.

La reacción del carbamato **141** en condiciones típicas de generación del radical (adición lenta de  $\text{HSnBu}_3$ , AIBN en cantidades catalíticas) dio lugar al producto reducido **204** (36%, esquema 56).



Esquema 56.

Sorprendentemente, en esta reacción se aislaron pequeñas cantidades de los alcoholes **205** y **206**. La configuración relativa del hidroxilo en posición 2 de cada uno de ellos fue establecida mediante el análisis de los espectros de RMN de los correspondientes productos de acetilación, **207** y **208**. Así, en el caso del derivado *endo* **208**, la señal correspondiente a H1 apareció como un triplete a 4.48 ppm ( $J = 4.7$  Hz), pudiéndose observar una clara correlación entre los protones H1 y H2 en el experimento bidimensional  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY, correlación ausente en el espectro del isómero **207**.

El hecho de que se obtuvieran tanto el isómero *exo* como el *endo* parece sugerir un mecanismo radicalico para la formación de estos compuestos. El interés de alcoholes



como **205** y **206** como intermedios en la síntesis de nuevos análogos de epibatidina es conocido.<sup>66</sup>

Por otro lado, la adición rápida de  $\text{HSnBu}_3$  en las mismas condiciones dio lugar, como era de esperar, a un mayor rendimiento del producto reducido **204** (84%), susceptible a su vez de sufrir una segunda reducción dando lugar al producto deshalogenado **209**, que fue obtenido en un 8% de rendimiento (figura 48). La mayor fortaleza del enlace  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-Cl}$  con respecto a  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-Br}$  justifica la ausencia de producto de reducción únicamente en el anillo aromático.

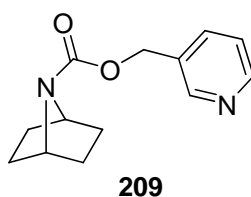
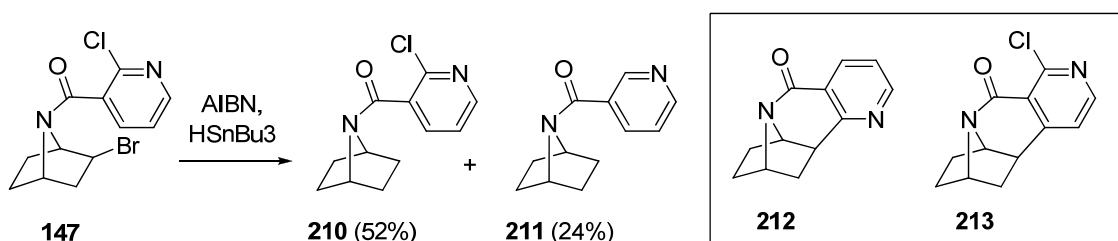


Figura 48.

En conclusión, ni la alta dilución (0.02 M) ni la lenta adición de  $\text{HSnBu}_3$  permitieron obtener el producto de ciclación intramolecular, obteniéndose según las condiciones productos de diferente grado de reducción y los alcoholes **205** y **206**.

### III.E.2. Reacción radicalica intramolecular de las amidas azabíclicas **146** y **147**.

Esperando que al acortar la cadena se favoreciera el acercamiento del centro radicalico 2 al anillo aceptor, el siguiente paso fue aplicar las condiciones típicas de ciclación radicalica sobre la amida **147**, de nuevo con un anillo de cloropiridilo como aceptor.



Esquema 57.

En las condiciones experimentales previamente usadas se aislaron los productos **210** y **211** (esquema 57). Como en el caso del carbamato **142**, no se obtuvo ninguna fracción correspondiente a alguno de los posibles productos de ciclación (**212** y **213**).<sup>23</sup>

El uso de tris(trimetilsilil)silano (TTMS),<sup>191</sup> en una reacción más selectiva, dio lugar únicamente al compuesto **210** (49%).

La elección de un aceptor radicalico típico como es un carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado, con el objeto de comprobar el efecto del aceptor en la reacción, pareció el siguiente paso lógico. En las condiciones típicas de generación del radical 7-azanorborn-2-ilo, sin embargo, la acrilamida **146** (tabla 8) dio lugar a un crudo muy complejo donde no se detectó ninguno de los productos de ciclación esperados.

En este punto parecía legítimo pensar que la falta de flexibilidad de las amidas dificultaba la reacción entre el centro radicalico y el aceptor. Si el único factor en juego fuera la distancia radical-aceptor, habría sido de esperar que en alguno de los productos analizados hasta ahora la ciclación radicalica hubiera sido al menos un proceso competitivo con la reducción, al cubrirse cierto rango de distancias entre los centros dador y aceptor.

Se decidió por tanto realizar un estudio de los precursores previamente usados, con el objeto de verificar su idoneidad estructural frente a la ciclación radicalica intramolecular. En este estudio se ha tenido en cuenta la capacidad como aceptor del centro aromático y, especialmente, la naturaleza del espaciador que lo separa del azabicyclo, en concreto su flexibilidad y su longitud.

Este estudio permitirá además proponer posibles candidatos, más adecuados para la ciclación intramolecular, en función a estas características.

### ***III.E.3. Análisis computacional de la adición radicalica intramolecular en los precursores radicalicos 141, 146 y 147.***

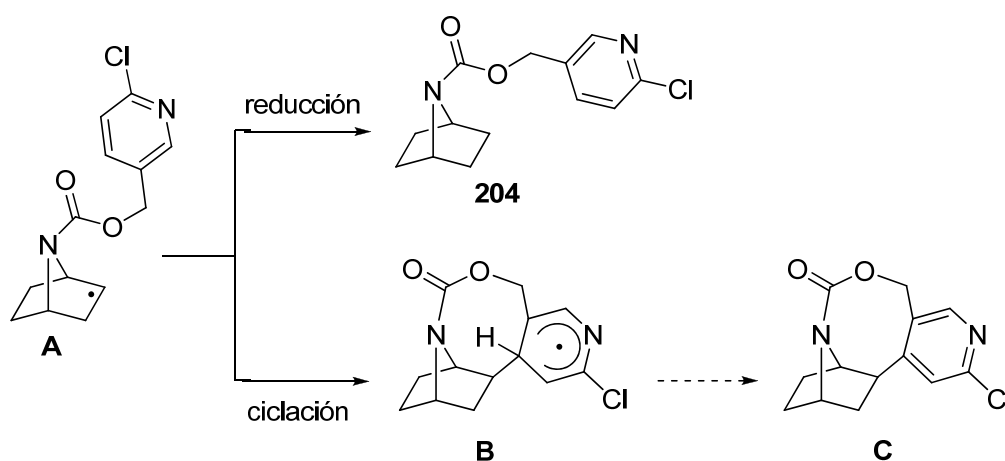
El estudio del radical **A** (esquema 58), derivado del precursor **141**, reveló que la formación del producto reducido **204** transcurre a través de una etapa exotérmica ( $-15.96 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) con una barrera de activación moderada ( $17.98 \text{ kcal mol}^{-1}$ , tabla 12).<sup>192</sup> El proceso de ciclación intramolecular está, sin embargo, menos favorecido tanto termodinámica como cinéticamente, a tenor de los datos recogidos en la tabla 12; se trata de una reacción endotérmica con una barrera energética ligeramente superior a la del proceso de reducción.

A pesar de que la longitud del carbamato permitiría el acercamiento de ambos centros reactivos, es posible que la flexibilidad de la cadena no sea suficiente, lo que

<sup>191</sup> Chatgililoglu, C. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 188.

<sup>192</sup> Soriano, E.; Gómez-Sánchez, E.; Marco-Contelles, J.; enviado para su publicación, (ver *Anexo*).

podría explicar los datos experimentales. De hecho, la ciclación (figura 49, arriba) supone una distorsión que obliga al nitrógeno azabíclico a piramidalizarse aún más ( $\Delta \approx +5^\circ$  al pasar de **A** a **TS<sub>3</sub>** y **B**), así como otras distorsiones importantes como el cierre de los ángulos diedro C-O-C-C (de  $141.1$  a  $61.0$  y  $54.8^\circ$  desde **A** a **TS<sub>3</sub>** y **B**) y C-O-C (desde  $116.2$  a  $111.8$  y  $111.4^\circ$  desde **A** a **TS<sub>3</sub>** y **B**).



Esquema 58.

Tabla 12. *Parámetros termodinámicos ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ) en fase gas y en disolución para la formación de los productos de reducción y ciclación a partir de los radicales formados a partir de los precursores radicalicos **141**, **146** y **147**.*

Precursor	Producto	$\Delta H_{\text{gas}}^{\#}$	$\Delta H_{\text{gas}}$	$\Delta G_{\text{gas}}^{\#}$	$\Delta G_{\text{gas}}$	$\Delta G_{\text{sol}}^{\#}$	$\Delta G_{\text{sol}}$
<b>141 (A)</b>	Reducido ( <b>204</b> )	6.08	-17.21	16.84	-14.39	<b>17.98</b>	-15.96
	Ciclado ( <b>B</b> )	20.06	10.32	22.27	12.61	<b>20.93</b>	11.22
<b>146 (D)</b>	Reducido	5.12	-17.56	15.97	-14.02	<b>17.26</b>	-15.53
	Ciclado ( <b>E</b> )	24.76	-13.78	27.27	-10.96	<b>26.10</b>	-11.76
<b>147 (F)</b>	Reducido ( <b>210</b> )	4.38	-18.83	16.51	-15.17	<b>17.57</b>	-16.10
	Ciclado ( <b>G</b> )	22.32	7.30	24.87	10.12	<b>22.36</b>	6.86
	Ciclado ( <b>H</b> )	27.86	-2.61	30.62	-0.01	<b>28.63</b>	-2.55

Es evidente que la energía implicada en estas deformaciones contribuye al valor de la barrera energética de este proceso, desestabilizando el radical ciclado **B**, con una

energía  $11.22 \text{ kcal mol}^{-1}$  por encima del radical de partida **A**. Es decir, que un grupo carbamato no es capaz de dotar a la molécula de la necesaria flexibilidad para efectuar el cierre del ciclo.

En cuanto al precursor **146** (figura 49, abajo), que en condiciones radicálicas genera la especie **D**, la menor longitud de la cadena unida al nitrógeno azabíclico con respecto a **141** significaría una aún mayor piramidalización del mismo ( $\Delta \approx 13^\circ$ ) y la apertura del ángulo N-C-C (de  $116.0$  a  $119.6^\circ$  al ir de **D** a **TS<sub>146</sub>**). Además de estos efectos, la menor longitud de la cadena dificulta la minimización de una interacción estérica entre el H olefínico y H1, cuya distancia de  $1.959 \text{ \AA}$  es menor que la suma de los radios de van der Waals ( $2.4 \text{ \AA}$ ). Todo ello explica la alta energía de activación de la reacción de ciclación para este sustrato ( $26.10 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) que daría lugar a **E**, muy por encima de la correspondiente a la formación de la especie reducida ( $17.26 \text{ kcal mol}^{-1}$ , tabla 12).

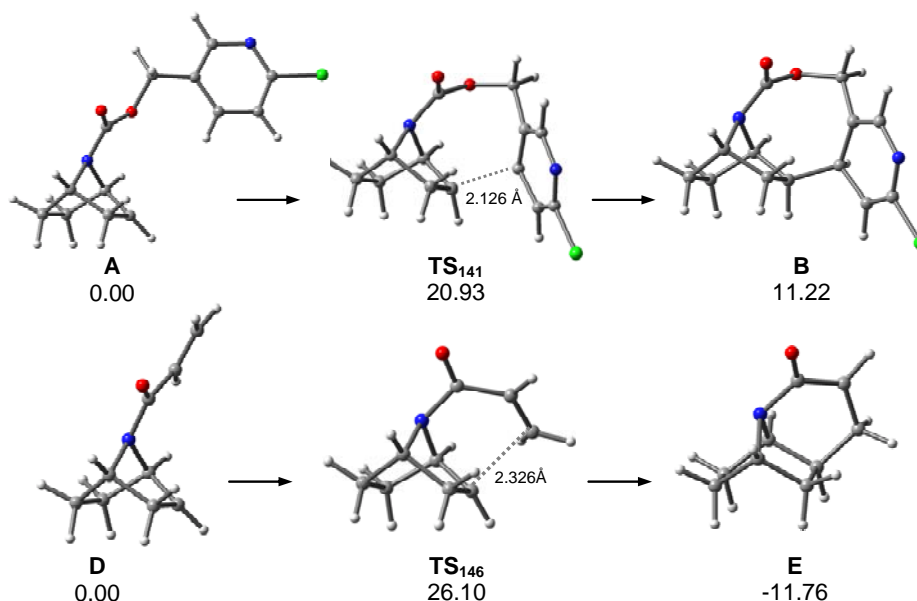
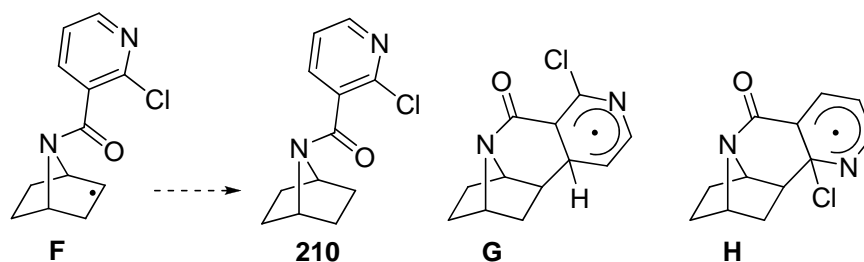


Figura 49. Estructuras optimizadas para la ciclación intramolecular de los intermedios radicálicos generados a partir de los precursores **141** (arriba) y **146** (abajo). Los datos de energía libre están en  $\text{kcal mol}^{-1}$ .



Esquema 59. Estructuras de transición más favorables para la formación de **G** y **H** (correspondientes a los valores de la tabla 12).

El producto **147** podría dar lugar a dos aductos de ciclación diferentes (**G** y **H**, esquema 59) a partir del intermedio radicalico **F**, según el centro aceptor. La formación de **G** sería más favorable tanto cinética como termodinámicamente que la de **H**, debido a la presencia de un heteroátomo en el centro aceptor en el caso de este último. Sin embargo, los cálculos muestran que no es capaz de competir con el proceso de reducción que da lugar a **210** (tabla 12). La reducción presenta una energía de activación 5 kcal mol<sup>-1</sup> por debajo de la asociada a la formación de **G**, suficiente para justificar la preferencia observada en los resultados experimentales. La distorsión presente en las estructuras de **G** y **H** (figura 50) procede de la piramidalización del nitrógeno con respecto al intermedio reactivo **F** ( $\Delta \approx 8^\circ$ ), así como de la deformación de la geometría del centro reactivo que intenta compensar la interacción desfavorable entre los centros H1 y H3<sub>exo</sub> y el átomo sobre el centro aceptor, H ó Cl, en los intermedios **G** y **H**, respectivamente, siendo más importante esta última (40° para la formación de **G**, y 60° para **H**). Por tanto, y a pesar de que la longitud de la cadena permite hipotéticamente una correcta aproximación del centro radicalico al aceptor, tanto la baja flexibilidad del enlace amida C-N como el impedimento estérico que se generaría en el estado de transición aumentan la energía del mismo.

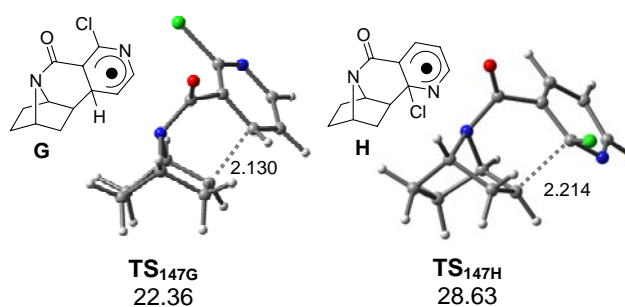
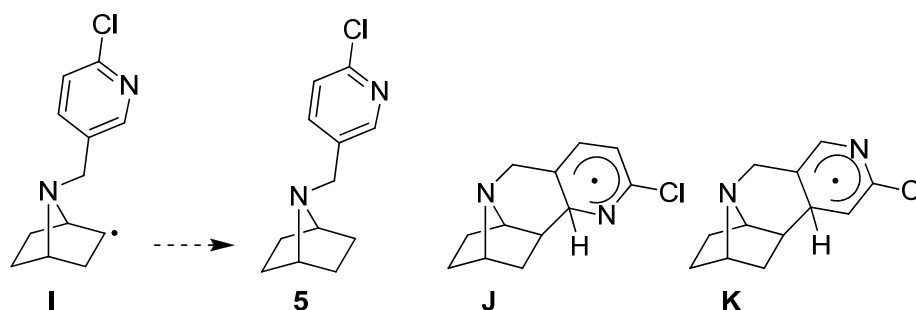


Figura 50. Estados de transición alternativos para la formación de los aductos ciclados **G**, (**TS**<sub>147G</sub>) y **H** (**TS**<sub>147H</sub>). Los datos de energía libre (radical **F**) están en kcal/mol.

Así pues, tanto de los resultados experimentales como de los cálculos computacionales parece desprenderse que el uso de carbamatos y amidas como espaciadores (precursores **141**, **146**, **147**) no es capaz de proporcionar a la cadena que une el aceptor radicalico al azabicyclo la suficiente flexibilidad para que la ciclación radicalica tenga lugar.

Los precursores **122** y **148**, fácilmente accesibles mediante las metodologías descritas en apartados anteriores, poseen una cadena alifática y un grupo sulfonilo como espaciadores, respectivamente, que serían capaces de dotar a los radicales correspondientes de una mayor flexibilidad en comparación con la proporcionada por el carbonilo de una amida. Con el objeto de evaluar la capacidad predictora del método computacional, se estudió en primer lugar el resultado teórico de la ciclación radicalica intramolecular de estos precursores.

De ser capaces de dar lugar a los productos de adición radicalica, ambos productos permitirían obtener interesantes análogos rígidos de epibatidina. En el caso del producto **122**, los derivados que de la ciclación se obtuvieran vendrían a complementar los ya existentes en la bibliografía (**37**, **38**). La evaluación biológica comparada de todos ellos proporcionaría información muy útil sobre el efecto de la posición de los heteroátomos N y Cl sobre el anillo de la piridina en la actividad farmacológica de potenciales agonistas de los nAChRs. Con la síntesis del derivado **46**,<sup>51</sup> además de un análogo restringido de epibatidina se abriría una nueva vía, basada en una reacción radicalica, hacia la introducción en posición 2 del 7-azabicyclo[2.2.1]heptano de diferentes anillos aromáticos gracias a la posibilidad de la escisión reductiva de los enlaces N-S(O<sub>2</sub>) y S(O<sub>2</sub>)-C.<sup>125</sup>



Esquema 60.

Para el radical **I**, derivado del precursor **123**, existen de nuevo dos ciclaciones posibles, que llevarían a los radicales ciclados **J** y **K** (esquema 60).

En este caso, y en contraste con los derivados carbonílicos, la estructura del estado de transición es similar a la del producto de partida, no requiriéndose graves distorsiones conformacionales en torno al N para alcanzarlo. Así, al tratarse de una amina el nitrógeno azabíclico está piramidalizado *per se*, por lo que no hay penalización energética derivada de este cambio, necesario para alcanzar el estado de transición ( $\Delta < +1.0^\circ$ ). El ángulo N-C-C también se mantiene, con sólo pequeñas oscilaciones, a lo largo de la coordenada de reacción. Por todo ello, las barreras de activación correspondientes a ambas ciclaciones posibles son menores que las previamente calculadas para los compuestos carbonílicos, tratándose además de procesos exotérmicos. Según los cálculos, la flexibilidad que es capaz de ofrecer el espaciador es determinante en el resultado de la reacción.

Los cálculos predicen la formación de **J** de forma preferente sobre su isómero **K**, tanto cinética como termodinámicamente, aunque por sólo un pequeño margen, que sugiere la coexistencia de ambas especies (esquema 59). En cuanto a la reducción, los cálculos predicen una barrera de activación de 21 kcal mol<sup>-1</sup>. La ciclación radicalica parece ser, por tanto, un proceso capaz de competir con la reducción para este precursor.

Tabla 13. *Parámetros termodinámicos (kcal mol<sup>-1</sup>) en fase gaseosa y en disolución para la formación de aductos reducidos y ciclados a partir de las especies radicalicas generadas a partir de 122 y 148.*

Precursor	Producto	$\Delta H_{\text{gas}}^\#$	$\Delta H_{\text{gas}}$	$\Delta G_{\text{gas}}^\#$	$\Delta G_{\text{gas}}$	$\Delta G_{\text{sol}}^\#$	$\Delta G_{\text{sol}}$
<b>122 (I)</b>	Producto reducido ( <b>5</b> )	7.39	-18.02	18.42	-13.98	<b>21.00</b>	-14.45
	Ciclación ( <b>J</b> )	12.79	-4.88	15.62	-2.11	<b>13.53</b>	-4.36
	Ciclación ( <b>K</b> )	13.62	-0.80	16.52	2.05	<b>14.00</b>	-0.72
<b>148 (L)</b>	Producto reducido ( <b>214</b> )	6.43	-17.02	17.69	-13.93	<b>18.70</b>	-13.31
	Ciclación ( <b>M</b> )	11.09	-5.17	13.23	-2.67	<b>7.23</b>	-8.11

De igual modo que para **122**, la estructura del precursor **148** también es similar a la del correspondiente estado de transición radicalico, el cual se alcanza sin necesidad de grandes distorsiones geométricas (piramidalización del N: +1.5°; cierre del ángulo N-S-C: -3.5°, al pasar de **148** a TS<sub>148</sub>, figura 51). La longitud de los enlaces N-S (1.695 Å) y S-C (1.793 Å) proporciona la flexibilidad necesaria para alcanzarlo, reduciendo la tensión anular asociada a la formación del compuesto tetracíclico y disminuyendo con ello la barrera de activación de este proceso hasta los 7.23 kcal mol<sup>-1</sup>, significativamente

menor a la de los casos anteriormente estudiados. La ausencia de tensión estabiliza además el aducto de ciclación **M**, justificando la exotermicidad (por 8.11 kcal mol<sup>-1</sup>) del proceso.

La reducción del derivado **148** presenta una barrera de activación 11.5 kcal mol<sup>-1</sup> mayor que la de la ciclación intramolecular hacia **M**. La presencia de un grupo sulfonilo parece aumentar la diferencia de energía entre las estructuras de transición de ambos procesos, la abstracción de hidrógeno y la ciclación, de modo que la reducción deja de ser un proceso capaz de competir con la ciclación.

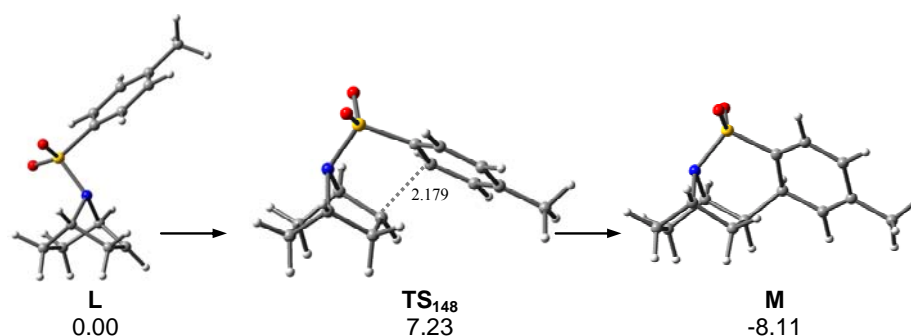


Figura 51. Estructuras optimizadas para la ciclación del radical **L**, generado desde **148**. Datos de energía libre en kcal mol<sup>-1</sup>.

La posibilidad de eliminar SO<sub>2</sub> en un hipotético producto de ciclación **N** (figura 52) para dar lugar a derivados de epibatidina nos ha llevado a calcular la ciclación radicálica sobre el producto **215**. Puesto que sería posible que la baja energía de activación del proceso de ciclación en el caso del precursor **148** se debiera, al menos en parte, al diferente ciclo aromático que actúa como aceptor, este cálculo dará una medida aproximada del efecto del anillo para un espaciador dado.

Los cálculos muestran una deslocalización de la densidad de espín menos eficiente en el anillo piridínico del estado de transición del derivado **215** con respecto al derivado carbocíclico **148**, lo cual puede justificar la menor estabilidad de los estados de transición que dan lugar a **N** y **O** (figura 53). En relación a las barreras de activación de estos procesos, la formación de **N** y **O** implica superar barreras de al menos ~ 5 kcal mol<sup>-1</sup> más altas que la correspondiente a la ciclación de **148** (tabla 14), siendo aún procesos competitivos frente a la reducción.



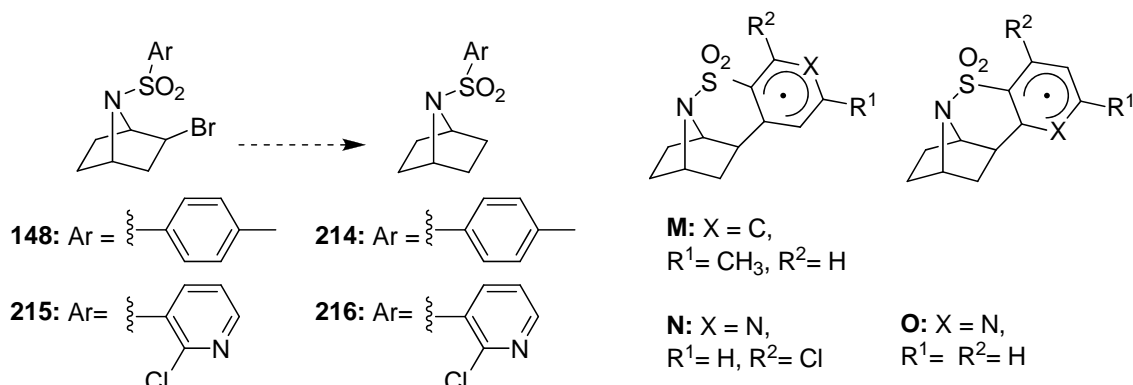


Figura 52.

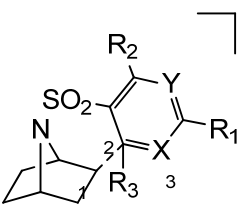
	Formación de		
	<b>M</b>	<b>N</b> (Y = N, R <sup>2</sup> = Cl)	<b>O</b> (X = N, R <sup>3</sup> = Cl)
1	0.640	0.631	0.639
3	0.238	0.209	0.177
5	0.280	0.205	0.242
7	0.208	0.206	0.179
	0.012	0.003	0.003
R <sub>2</sub>	0.004	0.007	0.005
R <sub>3</sub>	0.026	0.029	0.029

Figura 53. Densidad de espín calculada para las estructuras de transición que dan lugar a las especies radicálicas **M**, **N** y **O**.

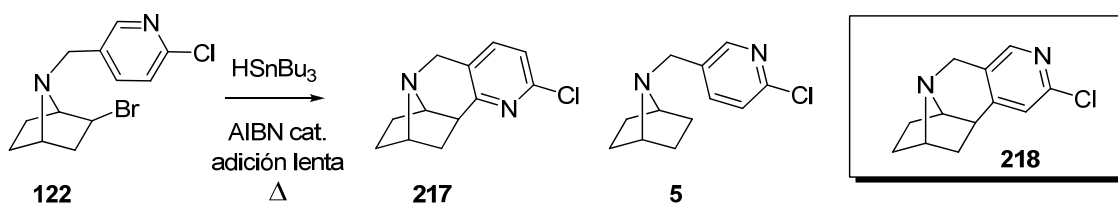
En resumen, el análisis computacional de la reactividad de los radicales **A**, **D**, **F**, **I**, y **L** parece indicar, en conjunto, que el éxito de la ciclación radicalica intramolecular viene fundamentalmente determinado por factores estéricos dependientes del espaciador, a saber, la longitud y la flexibilidad del espaciador. Al menos en el caso de la piridilsulfonamida **215**, estos efectos parecen ser de mayor importancia que las diferencias estereoelectrónicas entre los anillos aceptores de **148** y **215**. Así, mientras que el carbamato **141** y las amidas **146** y **147** no parecen poseer la suficiente flexibilidad ni ser capaces de disponer ambos centros reactivos a la distancia adecuada para que tenga lugar la ciclación, tanto la cadena alifática de la amina **122**, como el grupo sulfonilo de la sulfonamida **148** parecen espaciadores prometedores al respecto.

Tabla 14. *Parámetros termodinámicos (kcal mol<sup>-1</sup>) en fase gaseosa y en disolución (tolueno) para los productos de reducción y ciclación a partir de las especies radicálicas generadas desde 215.*

Precursor	Producto	$\Delta H_{\text{gas}}^{\#}$	$\Delta H_{\text{gas}}$	$\Delta G_{\text{gas}}^{\#}$	$\Delta G_{\text{gas}}$	$\Delta G_{\text{sol}}^{\#}$	$\Delta G_{\text{sol}}$
<b>215</b>	Ciclación (N)	13.90	-0.27	16.53	2.22	12.54	-2.15
	Ciclación (O)	14.98	-6.92	18.11	-4.23	14.93	-7.57
	Producto reducido ( <b>216</b> )	6.27	-17.98	18.23	-13.01	19.18	-13.46

#### III.E.4. Reacción radicálica intramolecular de la amina 122.

Vistos los esperanzadores resultados del cálculo computacional, a continuación se evaluó la reactividad de los productos **122** y **148**, sintetizados previamente según la metodología descrita en apartados anteriores de esta Memoria, en las condiciones de adición radicálica previamente utilizadas para los precursores **141**, **146** y **147**.



Esquema 61.

Cuando el producto **122** se sometió a estas condiciones (esquema 61), se obtuvo una mezcla compleja de reacción. En el análisis por GC/MS de la misma se detectó, además de producto de partida (35%), producto de reducción **5** (3%) y dos isómeros con iones moleculares de relación  $m/z$  220/222 en un 5% y 31% (GC/MS), coherentes con estructuras de producto de ciclación.

Tras cromatografía se obtuvo el producto de ciclación **217** impurificado con una pequeña cantidad de producto reducido **5**, inseparables tras sucesivas cromatografías y en una proporción 5.6: 1 (GC/MS), respectivamente. El producto **5** se preparó por adición rápida de  $\text{HSnBu}_3$  en las mismas condiciones, obteniéndose en un rendimiento del 37%, de modo que sus espectros pudieron ser comparados con los de la mezcla **5** + **217**. Este producto (**5**) ha sido previamente sintetizado por Trudell, que describió su actividad analgésica y su interés para el estudio del farmacóforo del receptor nicotínico.<sup>31</sup>

Así, en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de esta mezcla se pudo identificar fácilmente las señales del producto ciclado. En el espectro RMN de  $^1\text{H}$  dos señales aromáticas a 7.33 y 7.12 ppm, dobletes con constantes de acoplamiento de 7.9 Hz, permitieron localizar el centro aceptor radicalico en el carbono contiguo al nitrógeno piridínico, quedando el compuesto identificado con la estructura **217**, y descartada **218** por la constante de acoplamiento entre las señales (figura 54). Por otro lado, existen dos señales características a 3.51 y 3.22 ppm, que no muestran correlación entre sí en el espectro bidimensional de  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY y que poseen la multiplicidad y las constantes de acoplamiento típicas de protones cabeza de puente de sistemas azabíciclicos 2-*exo*-sustituídos (*t*,  $J = 4.4$  Hz y *d*,  $J = 4.9$  Hz, respectivamente). Tampoco muestra correlación con ellas en este experimento la señal a 3.11 ppm (*d*,  $J = 7.1$  Hz), relacionada por su parte en el espectro bidimensional de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC con una señal a 46.0 ppm en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , y que por tanto es asignada al centro 10. En las figuras 54 y 55 se puede ver los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de la mezcla **5** + **217** y del producto **5** puro, respectivamente.

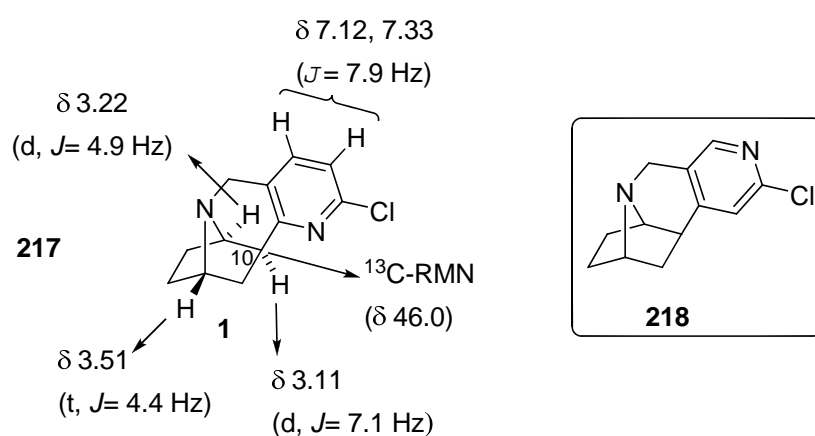


Figura 54. Datos espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del producto **217**.

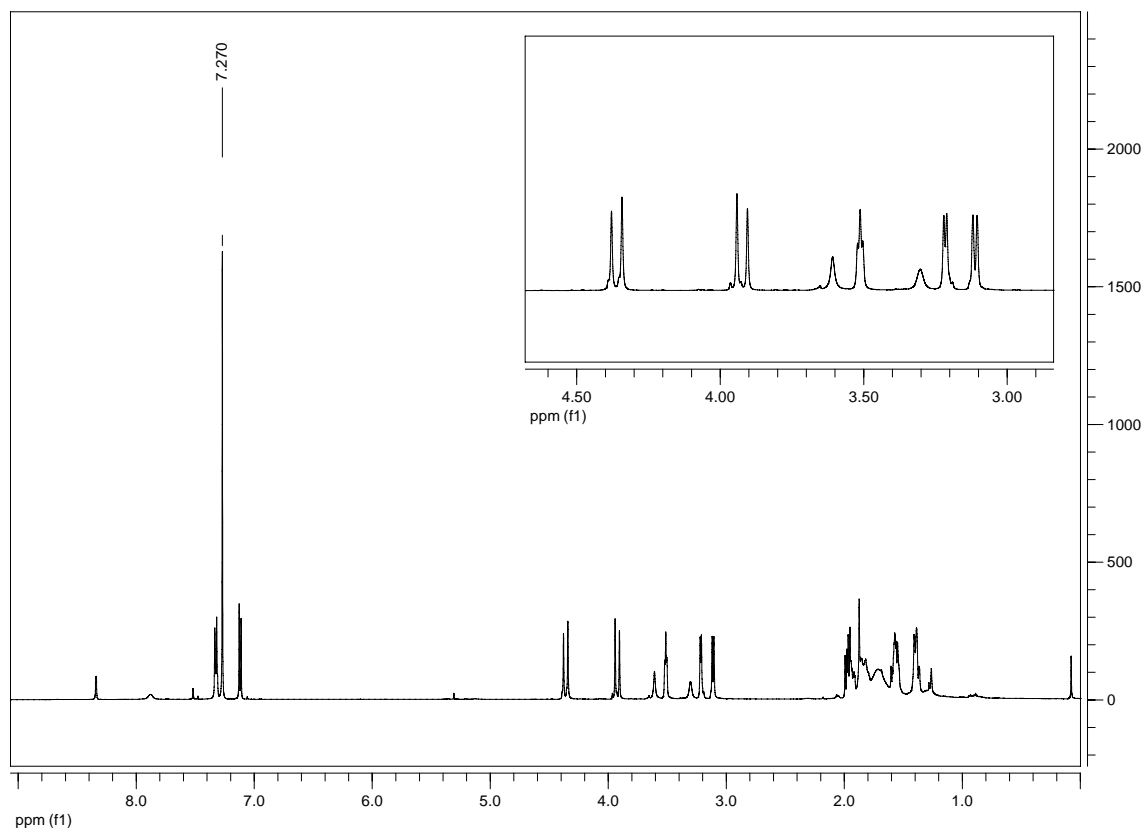


Figura 55. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la mezcla de productos **5** + **217**.

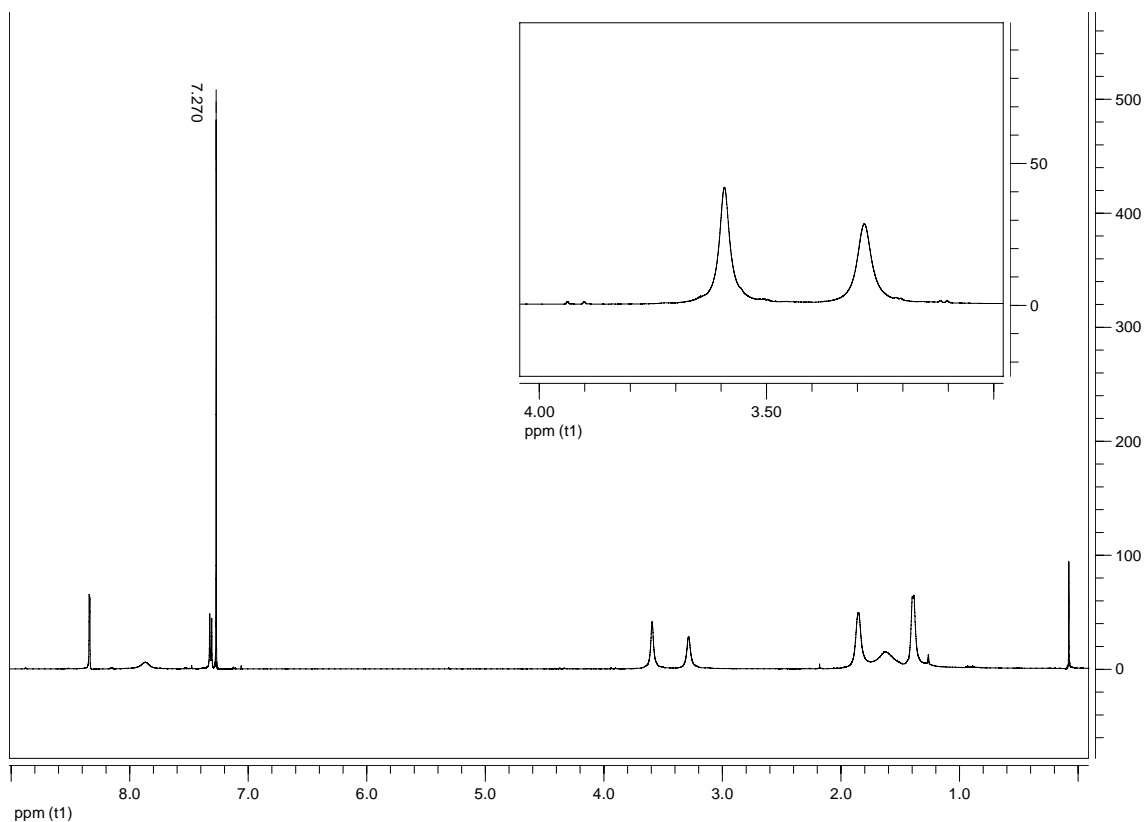


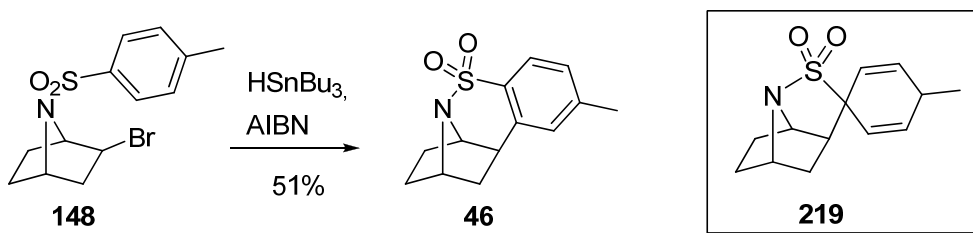
Figura 56. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del producto reducido **5** puro.

En el cromatograma obtenido del análisis por GC/MS de la mezcla, el producto de ciclación presentó un tiempo de retención de 26.99 min, siendo el del producto **5** de 26.04 min. El espectro de masas de cada fracción fue congruente con las estructuras que proponemos. Así, el espectro de masas del producto reducido presentó un pico base con un valor de 126  $m/z$ , correspondiente a la ruptura del enlace N-CH<sub>2</sub>. Este espectro mostraba además la señal del ión molecular a 222/224  $m/z$ , con la distribución de isótopos típica de un átomo de cloro. El ión molecular del producto ciclado presentó igualmente esta distribución, a una relación  $m/z$  de 220/222. En este caso, la señal del ión molecular coincidió con el pico base.

Aunque esperanzadores, los resultados obtenidos no son plenamente satisfactorios, dada la recuperación del producto ciclado **217** formando una mezcla inseparable con el producto de reducción **5**, en un rendimiento del 31% (GC/MS) y en una reacción incompleta. El producto de ciclación alternativo **218** sólo pudo ser tentativamente asignado al pico minoritario (5%) del cromatograma de gases del crudo (GC/MS), en base a su ión molecular, isómero del correspondiente a **217**.

En general, los cálculos han sido capaces de predecir cualitativamente la obtención de los productos. Así, han proporcionado una estimación de la preferencia por el proceso de ciclación que da lugar a **217** sobre el producto de reducción y la formación de **218**, aunque sobreestimando la formación de este último al asignarle un valor de energía de activación únicamente 0.5 kcal mol<sup>-1</sup> por encima del de **217**.

#### III.E.5. Reacción radicalica intramolecular de la sulfonamida **148**.



Ecuación 19.

Por último, los resultados más positivos en cuanto a la ciclación radicalica intramolecular se han obtenido con la sulfonamida **148**, tal y como predijeron los cálculos (tabla 13). Así, en las condiciones típicas se formó el producto de adición esperado (**46**, ecuación 19), en un rendimiento moderado [51% (58%)], pero superior al

obtenido con otras metodologías (28%)<sup>51</sup>, descritas mientras este trabajo estaba en marcha.

Además del producto deseado, cuyos datos espectroscópicos son idénticos al obtenido por Armstrong, se obtuvo una pequeña cantidad de una mezcla de dos productos donde el producto de ciclación era el producto minoritario. El análisis de la mezcla por GC/MS después de algunas semanas, sin embargo, puso en evidencia la presencia de un pico a 43.0 min, cuyo espectro de masas mostró el ión molecular a 249  $m/z$ , como el componente mayoritario (82%). De hecho, el nuevo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la mezcla pasado este tiempo confirmó que el compuesto mayoritario de la misma había pasado a ser el producto de ciclación **46**, fácilmente localizable por comparación con los espectros del producto puro. El componente minoritario en el análisis por GC/MS (15%,  $t_R$  = 42.3 min), presentaba en el espectro de masas un pico a 251  $m/z$ , estando el pico base a 91  $m/z$ .

Se propone la estructura **219** para el compuesto que lentamente se transforma en el producto de ciclación **46**, lo cual viene avalado también por los datos espectroscópicos de los experimentos mono y bidimensionales de RMN de la mezcla. La interconversión del producto **219** en **46** se puede explicar teniendo en cuenta la posibilidad de que un reordenamiento 1,2-arílico ('neophyl'<sup>193</sup>) haya tenido lugar.

Así, además de las señales correspondientes al producto ciclado **46**, se pudo detectar las siguientes señales. En primer lugar, dos multipletes, a 6.83-6.78 y a 5.14-5.10 ppm, correspondientes cada uno a dos protones, que muestran correlación en el espectro de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC con sendos carbonos a 132.6 y 120.3 ppm, respectivamente. A continuación, se observan un doblete y un triplete (4.24 y 4.04 ppm) con constantes de acoplamiento características de protones cabeza de puente (5.6 y 4.5 Hz, respectivamente), que muestran correlación con carbonos a 66.2 y 60.2 ppm. Estas señales son comparables a las de los núcleos cabeza de puente (figura 57) del producto ciclado **46**, un triplete y un doblete (4.32 y 4.27 ppm) con 4.8 y 5.3 Hz como constantes de acoplamiento, respectivamente, encontrándose las señales de los carbonos correspondientes a 60.3 y 66.5 ppm, respectivamente. Por último, resultan diagnósticas de la estructura propuesta **219** dos señales, un multiplete a 3.55-3.45 ppm con una integral correspondiente a un protón, y un doblete con multiplicidad situado a 2.77 ppm, con una constante de acoplamiento de 7.8 Hz, y una integral correspondiente a tres

<sup>193</sup> (a) Bowman, W.R.; Storey, J.M.D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1803; (b) Studer, A.; Bossart, M. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9649.

protones. Ambas señales muestran correlación entre sí en el experimento bidimensional de  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY, y el espectro de  $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC permite localizar los carbonos correspondientes a 40.6 y a 31.4 ppm, respectivamente. Resulta también esclarecedora la correlación existente en el espectro bidimensional de  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de ambas señales con los protones a 6.83-6.78 y 5.14-5.10 ppm. Los cálculos teóricos sugieren que la formación de **219** es cinéticamente posible, dada la baja energía libre de activación asociada a este proceso (11.75 kcal mol<sup>-1</sup>). Éste es, sin embargo, endotérmico por 5.01 kcal mol<sup>-1</sup>, debido a la alta tensión anular del intermedio, 13 kcal mol<sup>-1</sup> menos estable que el que conduce a **46**.

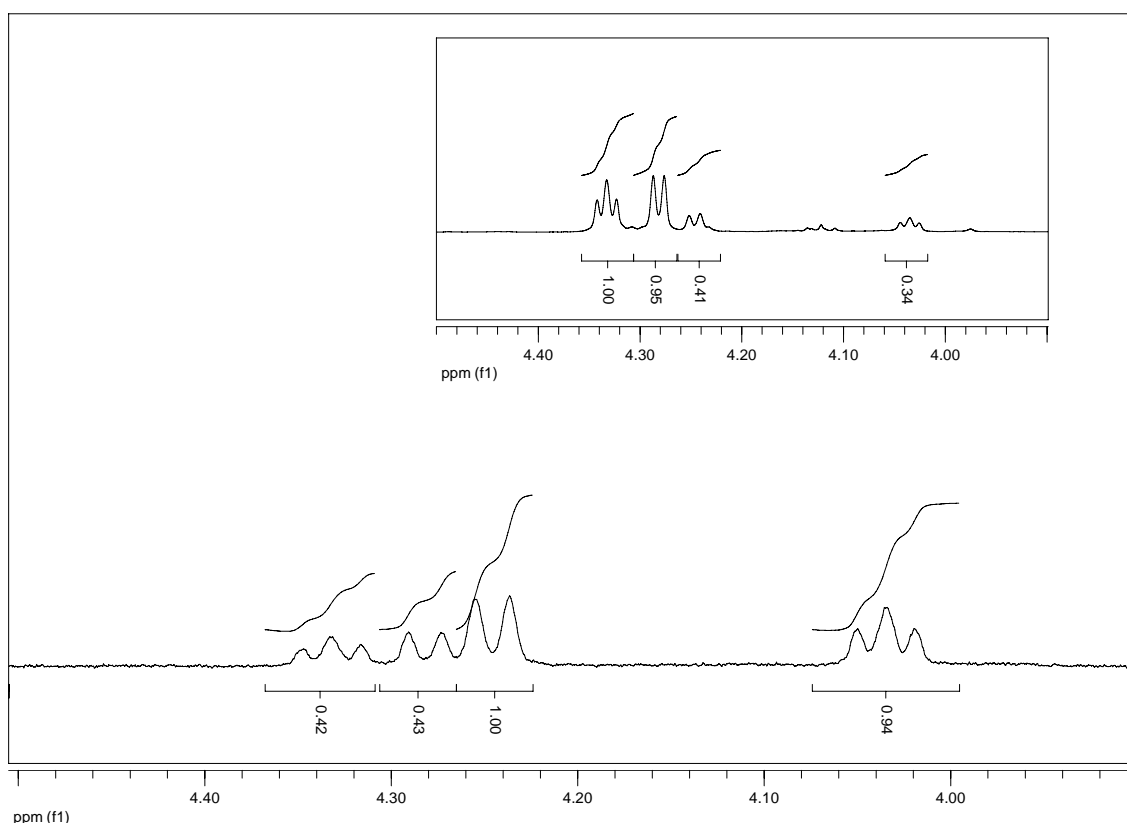


Figura 57. Espectro general: mezcla de productos [**46** + **219**], poco después de ser aislada. Inserción: la misma mezcla pasada unas semanas. Ambos espectros muestran las señales de los protones cabeza de puente para los productos **46** y **219**.

En conclusión,<sup>194,192</sup> se ha desarrollado una nueva metodología para la síntesis de análogos conformacionalmente restringidos de epibatidina. El grupo sulfonilo ha resultado ser el más conveniente como espaciador entre el nitrógeno azabíclico y el aceptor radicalico, al ser capaz de dotar a la molécula de la flexibilidad suficiente para

<sup>194</sup> Gómez-Sánchez, E.; Soriano, E.; Álvarez-Pérez, M.; Jimeno, M.L.; Marco-Contelles, J.; enviado para su publicación (ver *Anexo*).

que el cierre tenga lugar, y permitiendo con buen rendimiento la síntesis del producto ciclado **46**, de manera más conveniente a lo previamente descrito para el mismo producto. Además, la naturaleza del espaciador abre una nueva vía para la síntesis de análogos de epibatidina que complementarían a las ya existentes.

Los cálculos teóricos efectuados han sido capaces de predecir el comportamiento de los precursores estudiados en condiciones de adición radicalica intramolecular, identificando los efectos estéricos como los responsables del éxito o fracaso de la adición. Respecto al espaciador, mientras que una cadena alifática, y, especialmente un grupo sulfonilo, favorecen el acercamiento del radical al anillo aceptor, amidas o carbamatos muestran dificultades para ello por razones fundamentalmente geométricas.

Retrospectivamente, la introducción del grupo sulfonilo en nuestra metodología ha resultado muy satisfactoria. Por un lado, la bromación del alqueno correspondiente procede con la mayor diastereoselectividad por el bromuro 1,4-*trans* observada, en comparación con el resto de los grupos funcionales estudiados, gracias a la mayor capacidad del agrupamiento  $\text{NHSO}_2$  para formar un enlace de hidrógeno con el bromuro saliente y, favoreciendo con ello la formación de dicho isómero. Por otro, ofrece como ningún otro espaciador la flexibilidad necesaria para la ciclación radicalica intramolecular, dando lugar a análogos conformacionalmente restringidos cuyo estudio farmacológico proporcionara nuevos datos sobre la unión a los receptores  $\alpha 4\beta 2$ . Y, por último, la posibilidad de eliminación reductiva del espaciador, con liberación de  $\text{SO}_2$ , abriría un nuevo camino hacia la síntesis de análogos de epibatidina.





#### **IV. CONCLUSIONES**



Las principales conclusiones de esta Memoria de Tesis Doctoral son las siguientes:

- 1º Se ha puesto a punto una metodología nueva, sencilla y eficaz para la síntesis de derivados de 2-bromo-7-azabicyclo[2.2.1]heptano de estructura general **I** (esquema 21), basada en la bromación diastereoselectiva de carbamatos, amidas o sulfonamida derivados de ciclohex-3-enilamina y sintetizados por reacción de Curtius, o por acilación o sulfonilación de los carbamatos obtenidos por reacción de Curtius y posterior desprotección, seguida de una etapa de heterociclación intramolecular mediada por base entre la amina sustituida y el bromuro en disposición 1,4-*trans*. La etapa de S<sub>N</sub>i transcurre en condiciones suaves (t.a.) y en tiempos de reacción aceptables.
- 2º Se ha establecido un modelo capaz de explicar el resultado de la diastereoselectividad de la reacción de bromación en presencia de Br<sub>3</sub><sup>-</sup> (Br<sub>2</sub>, exceso de Et<sub>4</sub>NBr) de los derivados ciclohexénicos. La diastereoselectividad depende de la capacidad del sustituyente nitrogenado de ofrecer asistencia anquimérica durante el curso de la reacción, de modo que amidas, carbamatos y sulfonamida son capaces de ofrecerla mediante un enlace de hidrógeno entre el NH y Br<sup>-</sup> como grupo saliente, obteniéndose mayoritariamente los isómeros 3-*cis*, 4-*trans* dibromados. En el caso de aminas, en ausencia de un enlace de hidrógeno importante el resultado de la reacción viene determinado por factores estéricos, obteniéndose prácticamente de forma exclusiva los dibromuros 3-*trans*, 4-*cis*.
- 3º La reactividad de los 2-bromo-7-azabicyclo[2.2.1]heptanos sintetizados por esta metodología ha sido evaluada con resultados diversos y generalmente positivos, en un amplio rango de condiciones, tanto iónicas como radicáticas. Estos sustratos han demostrado ser intermediarios muy útiles en la síntesis de diferentes derivados 7-azabicyclicos como la azida **175** (esquema 46) y los nitrilos **187** y **200** (tabla 9 y esquema 52), que han sido a su vez utilizados en la síntesis de diversas moléculas potencialmente activas en los nAChRs. En particular, las estrategias radicáticas han permitido obtener los derivados 2-*exo*-sustituidos deseados de forma selectiva.

- 4.º Gracias a esta metodología se han podido sintetizar análogos heterocíclicos de epibatidina, como el triazol **181** (esquema 46), por  $S_N2$ ; los tetrazoles **193**, **202** y el oxadiazol **195** (esquemas 50 y 52) que poseen un heterociclo nitrogenado, y análogos conformacionalmente restringidos como **46**, por adición radicalica inter – o intramolecular, respectivamente.
- 5.º Los resultados de las reacciones de  $S_N1$ ,  $S_N2$  y de la adición radicalica intermolecular han sido estudiados por métodos mecano-cuánticos, de modo que se ha podido racionalizar la obtención de los productos y establecer modelos cualitativos, tanto para explicar la diastereoselectividad de la etapa de bromación, como para la predicción del resultado de la ciclación radicalica intramolecular que da lugar a los análogos conformacionalmente restringidos en función del espaciador entre el N azabíclico y el aceptor radicalico.
- 6.º Globalmente, el uso de un sulfonilderivado ha demostrado ser el más conveniente por diversas razones, al mostrar una muy buena diastereoselectividad a favor del derivado 3-*cis*-4-*trans* dibromado en la reacción de bromación, sustrato idóneo para llevar a cabo la ciclación intramolecular, que a su vez transcurre con muy buen rendimiento para dar lugar al sustrato **148**. Este compuesto abre una nueva vía para la síntesis de derivados conformacionalmente restringidos de epibatidina, al ser un buen aceptor radicalico, y de análogos de epibatidina en general, tras una etapa de eliminación del espaciador por reducción del enlace N-S una vez efectuada la etapa de adición radicalica intramolecular.

## **V. PARTE EXPERIMENTAL**



## **Materiales y métodos generales**

### *A. Disolventes, reactivos*

Todos los disolventes anhidros y reactivos habituales se han preparado mediante las técnicas típicas de secado y purificación (Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*. Ed. Pergamon Press, 2ª Ed., Nueva York. **1980**). Para los casos indicados se utilizó un sistema de purificación de disolventes *Pure solv* modelo PS-400-3-MD.

El estado de la DMF utilizada para las reacciones de sustitución nucleófila fue crítico para el resultado de la reacción. Fue imprescindible utilizar DMF anhidra, bien recientemente adquirida a las casas comerciales habituales (mín. 99.8%), destilada a baja presión o purificada por el sistema comercial detallado previamente.

El CuCl utilizado como catalizador para el reordenamiento de Curtius fue del 99.99% de pureza. En nuestras manos, el uso de material de menor pureza no permitió obtener rendimientos óptimos.

### *B. Procedimientos cromatográficos*

El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por cromatografía en capa fina (CCF), utilizando placas de gel de sílice Merck tipo 60 F<sub>254</sub> de 0.2mm de espesor.

El análisis de las placas de CCF se realizó en una lámpara de UV de 254/365 nm y por revelado con agentes reveladores (Möstain, ninhidrina, vainillina, anisaldehído, yodo sobre sílice y ácido fosfomolibdico).

La purificación se hizo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Merck, 230-400 mesh) a presión ('flash') y en gradiente, utilizando como eluyente las mezclas detalladas en cada caso.

### *C. Puntos de fusión*

Los puntos de fusión se han medido en un microscopio de platina calentable tipo Kofler (Reicher Jung Thermovar).

### *D. Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)*

Todos los espectros de RMN se han realizado a temperatura ambiente, excepto si se indica lo contrario, y en el disolvente deuterado que se indica en cada caso. Los desplazamientos químicos (en ppm) han sido referenciados a la señal residual del disolvente utilizado [CDCl<sub>3</sub>: 7.27 (D), 77.2 (C) ppm; CD<sub>3</sub>OD: 4.84 (D), 49.05 (C) ppm]. Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN se realizaron en los siguientes aparatos: Varian Gemini-200 (200 MHz), Varian Inova-300 (300 MHz), Mercury-400 (400 MHz), Varian Inova-400 (400 MHz) y Bruker AMX-300 (300 MHz) y Unity-500 (500 MHz). Se indica en cada caso el desplazamiento químico, la multiplicidad de las señales (s, singlete; d, doblete; t, triplete; c: cuádruplete, q, quintuplete; m, multiplete), el número de protones (deducidos por integración), el valor de las constantes de acoplamiento *J* (en hertzios) y la asignación estructural, inferida del estudio de experimentos bidimensionales (<sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H-COSY, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-HSQC, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-HMBC). En los casos donde la asignación de los centros es intercambiable, ésta está marcada con (\*), (♦) ó (†). Cuando la asignación de los protones axial y ecuatorial, o *endo* y *exo*, de un mismo metileno no fue posible, éstos han sido marcados como A y B. Allí donde fue posible distinguir entre las señales de los invertómeros debidos a la inversión del nitrógeno azabíclico, estos se indicaron con ('), excepto cuando existió posibilidad de confusión con la nomenclatura de núcleos en cadenas laterales, en cuyo caso se indicaron con el símbolo (§) o como inv. may. (invertómero mayoritario), e inv. min. (invertómero minoritario), en su caso.



*E. Espectroscopia de infrarrojo.*

Los espectros de infrarrojo se adquirieron en un aparato Perkin-Elmer Spectrum One en pastilla de KBr o entre cristales. Las bandas más significativas se indican en  $\text{cm}^{-1}$ .

*F. Espectrometría de masas*

Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro LC/MS HP-1100MSD con fuentes de ionización APCI y API-ES. Asimismo, en los casos indicados los espectros se registraron por impacto electrónico en un espectrómetro HP-5873MSD de inyección de muestra por sonda directa.

*G. Análisis elemental*

Realizados por el departamento de Análisis del Instituto de Química Orgánica (CQO, CSIC) con un analizador Heraeus CHN-O Rapid y se expresan en tantos por ciento.

*H. GC/MS*

Los análisis de GC/MS fueron realizados usando un cromatógrafo de gases Hewlett-Packard 6890 acoplado a un cuadrupolo 5971 operando en impacto electrónico (EI) a 70 eV (Hewlett-Packard, Palo Alto, CA, EEUU). Columna: SPB-1 (metilsilicona entrecruzada) de Supelco (Bellefonte, PA, EEUU), 25 m de longitud, 0.2 mm de diámetro interno, 0.33  $\mu\text{m}$  de ancho; He como gas transportador.

*I. Adición lenta*

En las reacciones que requirieron adición lenta de reactivo se utilizó una bomba de adición controlada 'Sage Instruments', modelo 341B.

**V.A. Síntesis de ciclohexenos nitrogenados**

**V.A.1. Síntesis de N-carbonilderivados**

*V.A.1.a. Carbamatos. Reordenamiento de Curtius*

Procedimiento general:

A una disolución bajo argón de ácido ciclohex-3-encarboxílico (**66**) en tolueno anh. (0.32 M) se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  recién destilada (1.1 equiv) y DPPA (1.05 equiv), y se agitó la disolución resultante a t.a. durante 30'. Se subió entonces la temperatura suavemente hasta 80 °C, y seguidamente hasta reflujo. Tras 3-5 h a reflujo se dejó enfriar hasta t.a., y se añadió el alcohol (5 equiv) y el CuCl al 99.99% (0.032-0.1 equiv), tras lo cual se calentó durante 2 h a la máxima temperatura que el  $P_{\text{eb}}$  del alcohol permitiera. Pasado este tiempo se dejó enfriar la disolución hasta t.a., se añadió disol. ac. sat. de  $\text{NaHCO}_3$ , y se extrajo con éter (x4). Las fases orgánicas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se evaporaron los disolventes a presión reducida. El crudo se purificó por columna cromatográfica en gel de sílice.

*Metil N-ciclohex-3-enilcarbamato (67)*

A una disolución del ácido **66** (258 mg, 2.05 mmoles), en tolueno anh. (6.4 mL, 0.32 M) y bajo argón se añadió a t.a. gota a gota  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.33 mL, 2.46 mmoles, 1.2 equiv) y DPPA (0.46 mL, 2.15 mmoles, 1.05 equiv). La disolución resultante se dejó agitar 30' a t.a., subiéndose posteriormente la temperatura a 80°C. Seguidamente se agitó a reflujo durante 4h, tras lo cual se dejó enfriar la mezcla a t.a.. Una vez alcanzada, se añadió metanol anh. (0.4 mL, 10.24 mmoles, 5 equiv) y CuCl (13.6 mg, 0.14 mmoles, 0.067 equiv) y se calentó a 70 °C, dejándolo reaccionar durante 2h. Antes de comenzar a calentar la disolución ya presentaba, minutos después de la adición del metanol y el CuCl, coloración marrón oscuro. Pasadas las 2h de calentamiento, se dejó enfriar a t.a.. Se diluyó entonces la mezcla de reacción con disol. ac. sat. de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con éter etílico (x3). Se secaron las fases etéreas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó el disolvente. El crudo así obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice con una mezcla

Hex.:AcOEt al 10% como eluyente. Se obtuvieron así 243 mg (76%) del metilcarbamato deseado, que mostró datos espectroscópicos [ $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5.74-5.64 (m, 1H), 5.64-5.55 (m, 1H), 4.69 (s ancho, 1H), 3.67 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.42 (m, 1H), 2.24-2.02 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.66-1.50 (m, 1H) ppm] idénticos a los previamente descritos [Moriarty, R.M.; Chany, C.J., II; Vaid, R.K.; Prakash, O.; Tuladhar, S.M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2478].

*t*-Butil N-ciclohex-3-enilcarbamato (**68**)

A una disolución bajo argón del ácido **66** (5.0 g, 39.6 mmoles) en tolueno anh. (125 mL, 0.32 M) se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  recién destilada (6.1 mL, 43.8 mmoles, 1.1 equiv) y DPPA (9.0 mL, 41.8 mmoles, 1.05 equiv), y se agitó la disolución resultante a t.a. durante 30'. Se subió entonces la temperatura suavemente hasta 80 °C, y seguidamente hasta reflujo. Tras 5 h a reflujo se dejó enfriar hasta t.a., y se añadió *t*-butanol (19.0 mL, 198.7 mmoles, 5 equiv) y el CuCl al 99.99% (127 mg, 1.28 mmoles, 0.032 equiv), tras lo cual se calentó durante 2 h a 100°C. Pasado este tiempo se dejó enfriar la disolución hasta t.a., se añadió disol. ac. sat. de  $\text{NaHCO}_3$ , y se extrajo con éter (x4). Las fases orgánicas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se evaporaron los disolventes a presión reducida. El crudo se purificó por columna cromatográfica en gel de sílice (12:1 ciclohexano:AcOEt). Se obtuvo 6.6 g (85%) del carbamato esperado. Sólido blanco, PF 52-5 °C; IR (KBr)  $\nu$  3427, 3316, 3021, 2929, 1696 [st,  $\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 1677, 1531, 1364, 1048  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5.70-5.56 (m, 2 H, H4, H3), 4.54 [s ancho, 1 H,  $\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 3.78 (m, 1 H, H1), 2.38 (d,  $J=17.0$  Hz, 1 H, H2), 2.12 (s ancho, 2 H, 2 H5), 1.90-1.83 (m, 2 H, H6, H2'), 1.57-1.50 (m, 1 H, H6'), 1.45 [s, 9 H,  $\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ];  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  155.4 [ $\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 127.0 (C4), 124.6 (C3), 79.1 [ $\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 45.7 (C1), 32.1 (C2), 28.5 [2 C, C6,  $\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , C6], 23.7 (C5); MS (CI):  $m/z$  142.1 [ $\text{M}-55$ ] $^+$ , 198.2 [ $\text{M}+1$ ] $^+$ , 220.2 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ , 417.5 [ $2\text{M}+23$ ] $^+$ . Microanálisis: Teórico.  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ : C, 66.97; H, 9.71; N, 7.10. Experimental: C, 66.81; H, 9.82; N, 7.23.

Bencil N-ciclohex-3-enilcarbamato (**69**)

Siguiendo el método general para el reordenamiento de Curtius con tolueno como disolvente, una disolución del ácido (**66**) (2 g, 16.17 mmol), DPPA (4.1 mL, 19.40 mmol, 1.2 equiv) en trietilamina (2.48 mL, 17.79 mmol, 1.0 equiv) en tolueno anhidro (10 mL, 0.16M) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y los siguientes 30 min a reflujo. Se añadió entonces el alcohol bencílico (2.0 mL, 19.40 mmol, 1.2 equiv) y la mezcla se calentó a reflujo 13 h. Tras aislamiento y cromatografía (hexano: AcOEt, 5%), se aisló el bencilcarbamato **7** (3.0 g, 74%). **7**: PF 64-67 °C; IR (KBr)  $\nu$  3427, 3322, 2937, 1689, 1575, 1300  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.36-7.29 (m, 5 H,  $\text{HNCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.67 (dm,  $J=10.0$  Hz, 1 H, H4), 5.58 (dm,  $J=10.0$  Hz, 1 H, H3), 5.09 (s, 2 H,  $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.80 (s ancho, 1 H,  $\text{HNCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3.87 (m, 1 H, H1), 2.39 (d,  $J=17.1$  Hz, 1 H, H2), 2.12 (s ancho, 2 H, 2 H5), 1.93-1.85 (m, 2 H, H6, H2'), 1.63-1.51 (m, 1 H, H6');  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  155.7 ( $\text{HNCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 136.5, 128.4, 128.1, 128.0 ( $\text{HNCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 126.9 (C4), 124.2 (C3), 66.6 ( $\text{HNCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 46.1 (C1), 31.8 (C2), 28.1 (C6), 23.3 (C5) ppm.; EM (CI):  $m/z$  232 [ $\text{M}+1$ ] $^+$ , 254 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ . Microanálisis. Teórico.  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ : C, 72.70; H, 7.41; N, 6.06. Experimental: C, 72.55; H, 7.35; N, 6.22.

(6'-cloro-3'-piridil)metil N-ciclohex-3-enilcarbamato (**70**)

En un matraz de 50 mL bajo argón y dispuesto de refrigerante se disolvieron 0.2 mL de ácido ciclohexencarboxílico (0.216 g, 1.71 mmoles) en 6 mL de tolueno anhidro. A continuación se añaden gota a gota  $\text{Et}_3\text{N}$  destilada (0.26 mL, 1.88 mmoles, 1.1 equiv) y DPPA (0.44 mL, 2.05 mmoles, 1.2 equiv). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 20 min, y 60 min más a reflujo. Se añadió a continuación el alcohol (0.196 mg, 1.37

mmoles, 0.8 equiv), y se dejó agitando a reflujo toda la noche. Pasadas 17 h tras la adición del alcohol, se dejó enfriar el crudo a t.a., evaporándose seguidamente el tolueno. El residuo se redisolvió en DCM, y se lavó sucesivamente con ác. cítrico acuoso al 5%, H<sub>2</sub>O dest., NaHCO<sub>3</sub> (disol. ac. sat.) y NaCl (disol. ac. sat.). El crudo resultante, tras secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evaporación del disolvente, se purificó por columna cromatográfica en gel de sílice (32% H.:A. → AcOEt), obteniéndose 329 mg (90%) del carbamato (sólido blanco). IR (KBr): 3428, 3310, 3029, 2920, 1687, 1537, 1461, 1310, 1271, 1238, 1111, 1048 cm<sup>-1</sup>. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): δ 155.0 (NHCOO), 150.7 (C3'), 149.0 (CH, C2'), 138.4 (CH, C4'), 131.2 (C6'), 126.6 (CH=CH, C4), 124.0 (CH=CH, C3), 123.8 (CH, C5), 62.6 (CH<sub>2</sub>-O), 46.2 (CH-N, C1), 31.5 (CH<sub>2</sub>, C2), 28.0 (CH<sub>2</sub>, C6), 23.3 (CH<sub>2</sub>, C5) ppm; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 8.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H2'), 7.68 (dd, *J* = 2.3 y 8.1 Hz, 1H, H4'), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H5'), 5.65 (sist. AB, 2H, H3, H4), 5.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-O), 4.79 (s ancho, 1H, NH), 3.86 (s ancho con multiplicidad, 1H, H1, CH-NH), 2.41 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H2), 2.2-2.0 (m, 2H, H5), 2.0-1.8 (m, 2H, H2, H4), 1.7-1.5 (m, 1H, H4) ppm; EM (ES): [M+1]<sup>+</sup> 267.0, [M+23]<sup>+</sup> 289.0 *m/z*, ambas señales con la distribución isotópica típica de un átomo de cloro. Análisis elemental: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (266.72 g/mol): C. 58.54; H. 5.67; Cl. 13.29; N. 10.50; O. 12.00. Experimental: C, 58.76; H, 5.57; N, 10.43.

#### *Alil N-ciclohex-3-enilcarbamato (71)*

A una disolución de ácido (309 mg, 2.45 mmoles), en tolueno anh. (7.7 mL, 0.32 M) y bajo argón se añadió a t.a. gota a gota Et<sub>3</sub>N (0.41 mL, 2.94 mmoles, 1.2 equiv) y DPPA (0.56 mL, 2.60 mmoles, 1.06 equiv). La disolución resultante se dejó agitar 30' a t.a., subiéndose posteriormente la temperatura a 80°C. Seguidamente se agitó a reflujo durante 5h, tras lo cual se dejó enfriar la mezcla a t.a.. Una vez alcanzada, se añadió alcohol alílico anh. (0.84 mL, 12.35 mmoles, 5 equiv) y CuCl (22.3 mg, 0.23 mmoles, 0.09 equiv) y se calentó a 120°C, dejándolo reaccionar durante 2h. El color de la disolución oscureció con el tiempo. Pasadas 2h de calentamiento, se dejó enfriar a t.a.. Se diluyó entonces la mezcla de reacción con disol. ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con éter etílico (x4). Se secaron las fases etéreas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó el disolvente. El crudo así obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice con una mezcla Hex.:AcOEt al 10% como eluyente. Se obtuvieron así 331 mg (74%) del carbamato deseado. Aceite incoloro, IR (entre cristales) ν 3326, 3026, 2922, 1697, 1534, 1235, 1047 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.94 (ddt, *J* = 17.2, 10.5, 5.3 Hz, 1H, H2'), 5.72-5.66 (m, 1H, H4), 5.64-5.57 (m, 1H, H3), 5.32 (dc, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H, H3'<sub>cis</sub>), 5.22 (dc, *J* = 10.4, 1.4 Hz, 1H, H3'<sub>trans</sub>), 4.75 (s ancho, 1H, NH), 4.57 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.91-3.81 (m, 1H, H1), 2.40 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, H2A), 2.19-2.10 (m, 2H, H5), 1.95-1.84 (m, 2H, H2B, H6A), 1.64-1.53 (m, 1H, H6B); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 155.6 (NHCO), 133.0 (C2'), 126.8 (CH=CH, C4), 124.3 (CH=CH, C3), 117.4 (C3'), 65.2 (C1'), 46.1 (C1), 31.8 (C2), 28.3 (C6), 23.6 (C5); EM (ES) *m/z* [M+1]<sup>+</sup> 182.1, [M+23]<sup>+</sup> 204.1, [2M+1]<sup>+</sup> 363.3, [2M+23]<sup>+</sup> 385.0. Análisis elemental: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>: C, 66.27; H, 8.34; N, 7.73. Experimental: C, 66.09; H, 8.25; N, 7.65.

#### *2'-Prop-2-inil N-ciclohex-3-enilcarbamato (72)*

A una disolución de ácido (672 mg, 5.33 mmoles), en tolueno anh. (16.6 mL, 0.32 M) y bajo argón se añadió a t.a. gota a gota Et<sub>3</sub>N (0.89 mL, 6.38 mmoles, 1.2 equiv) y DPPA (1.21 mL, 5.61 mmoles, 1.05 equiv). La disolución resultante se dejó agitar 30' a t.a., subiéndose posteriormente la temperatura a 80°C. Seguidamente se agitó a reflujo durante 5h, tras lo cual se dejó enfriar la mezcla a t.a.. Una vez alcanzada, se añadió alcohol propargílico anh. (1.55 mL, 26.63 mmoles, 5 equiv) y CuCl (55.7 mg, 0.56 mmoles, 0.1 equiv) y se calentó a reflujo de nuevo, dejándolo reaccionar durante 2h.

Tras unos minutos de calentamiento la disolución resultante tomó una coloración amarilla intensa, que oscureció y enturbió con el tiempo. Pasadas 2h de calentamiento, se dejó enfriar a t.a.. Se diluyó entonces la mezcla de reacción con disol. ac. sat. de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con éter etílico (x4). Se secaron las fases etéreas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó el disolvente. El crudo así obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice con una mezcla Hex.:AcOEt al 10% como eluyente. Se obtuvieron así 777.3 mg (81.4%) del carbamato deseado. Sólido blanco: PF 64-6 °C; IR (KBr)  $\nu$  3301, 2947, 2130, 1717, 1686, 1543, 1434, 1273, 1237, 1052  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5.74-5.52 (m, 2H, H3, H4), 4.85 (s ancho, 1H, NH), 4.68 (d,  $J$ = 2.4 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.94-3.76 (m, 1H, H1,  $\text{CHNH}$ ), 2.47 (t,  $J$ = 2.4 Hz, 1H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 2.40 (d,  $J$ = 17.1 Hz, 1H, H2), 2.26-2.02 (m, 2H, H5), 1.98-1.78 (m, 2H, H2', H6), 1.70-1.50 (m, 1H, H6');  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  154.8 ( $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 126.9, 124.2 (C3, C4), 78.4 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 74.5 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 52.2 ( $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 46.3 (CHN, C1), 31.7 (C2), 28.2 (C6), 23.5 (C5); EM (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  180.1,  $[\text{M}+23]^+$  202.1. Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ : C, 67.02; H, 7.31; N, 7.82. Experimental: C, 66.98; H, 7.24; N, 8.06.

V.A.1.b. *Amidas y sulfonamida.*

V.A.1.b.i. *Reordenamiento de Curtius*

N-(Ciclohex-3-enil)-2,2,2-trifluoroacetamida (77)

A una disolución del ácido insaturado (583 mg, 4.62 mmoles) en tolueno anh. (14.4 mL, 0.32 M) bajo argón y a t.a. se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  recién destilada (0.77 mL, 5.52 mmoles, 1.2 equiv) y DPPA (1.1 mL, 5.10 equiv, 1.1 equiv). Se dejó agitando a t.a. durante 30' y se subió entonces la temperatura suavemente hasta 80 °C y posteriormente hasta reflujo. Tras 6 h a reflujo se dejó bajar la temperatura a t.a. y una vez alcanzada se añadió ATFA (0.89 mL, 11.98 mmoles, 2.59 equiv). Se calentó la disolución a 90°C durante 18 h, tras lo cual se dejó de nuevo enfriar hasta t.a.. Se lavó la mezcla con disol. ac. sat. de  $\text{NaHCO}_3$  (x2), y se secó la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , evaporándose a continuación el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó en columna cromatográfica de gel de sílice con una mezcla de elución ciclohexano:AcOEt 12:1. Se obtuvo así la trifluoroacetamida esperada (721 mg, 81%). Los datos espectroscópicos del producto obtenido coincidieron con aquellos del previamente descrito [Kapferer, P.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta*, **2004**, 87, 2764].

N-(Ciclohex-3-enil)-acetamida (78)

*Procedimiento A:* En un matraz de 25 mL de dos bocas dispuesto de un refrigerante se disolvió 364 mg (2.89 mmol) de ácido 3-ciclohexencarboxílico en tolueno anhidro (9 mL, 0.32 M) y se añadió, bajo argón,  $\text{Et}_3\text{N}$  anh (0.48 mL, 3.48 mmol, 1.20 equiv) y DPPA (0.68 mL, 3.04 mmol, 1.05 equiv). La mezcla se agitó durante 30 min a t.a., tras lo cual se subió la temperatura hasta reflujo lentamente. Tras 4 h a esta temperatura, se dejó enfriar y se añadió AcOH anh. (0.43 mL, 7.45 mmol, 2.58 equiv), calentándose de nuevo a reflujo durante 16 h. Se dejó enfriar la mezcla, se añadió éter y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$ , disol. ac. sat. (x2). La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron los disolventes a presión reducida, dando lugar a un crudo que se purificó por columna cromatográfica de gel de sílice (30%  $\rightarrow$  50% Hex:AcOEt). Se obtuvo la amida esperada **78** (41%) y la urea **75** (32%). *Procedimiento B:* En un matraz de dos bocas dispuesto de refrigerante y bajo argón se disolvió 156 mg (1.23 mmol) de ácido 3-ciclohexencarboxílico en 6 mL (0.21 M) de tolueno anh<sup>1</sup>. Se añadió entonces  $\text{Et}_3\text{N}$  anh. (0.21 mL, 1.51 mmol, 1.22 equiv) y DPPA (0.29 mL, 1.30 mmol, 1.06 mmol) y se agitó a t.a. durante 30 min. Seguidamente se subió la temperatura lentamente hasta reflujo, que se mantuvo durante 5 h. Pasado este tiempo, se dejó enfriar la mezcla hasta t.a. y se añadió ácido acético (0.35 mL, 6.17 mmol, 5 equiv) y CuCl (9.3 mg, 0.09 mmol, 0.08 equiv). Se calentó de nuevo a reflujo durante 2 h. Tras dejar enfriar a t.a., se añadió

NaHCO<sub>3</sub>, disol. ac. sat., y se extrajo con éter (x4). Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tras evaporar los disolventes, el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30% → 50% Hex:AcOEt), obteniéndose 111 mg de la amida esperada **78** (65%) y 27.5 mg de la urea **75** (20%). N-(Ciclohex-3-enil)-acetamida (**78**): Sólido blanco, PF 75-77 °C; IR (KBr)  $\nu$  3298, 3079, 3032, 2928, 2840, 1645, 1554, 1311, 655 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5.72-5.66 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 5.64-5.54 (m, 2H, H<sub>3</sub>, NH), 4.16-4.06 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 2.38 (dm,  $J$ =17.3 Hz, 1H, H<sub>2ax</sub>), 2.23-2.04 (m, 2H, 2xH<sub>5</sub>), 1.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.92-1.81 (m, 2H, H<sub>2ec</sub>, H<sub>6ax</sub>), 1.63-1.52 (m, 1H, H<sub>6ec</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  169.6 (NHCO), 127.2 (C<sub>4</sub>), 124.5 (C<sub>3</sub>), 44.6 (C<sub>1</sub>), 31.8 (C<sub>2</sub>), 28.1 (C<sub>6</sub>), 23.7 (CH<sub>3</sub>), 23.6 (C<sub>5</sub>); EM (ES)  $m/z$  [M+1]<sup>+</sup> 140.1, [M+23]<sup>+</sup> 162.1, [2M+1]<sup>+</sup> 279.3, [2M+23]<sup>+</sup> 301.2. Microanálisis. Teórico para C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO·1/3H<sub>2</sub>O: C, 66.17; H, 9.49; N, 9.65. Experimental: C, 65.86; H, 9.22; N, 9.92.

N,N'-diciclohex-3-en-1-ilurea (**75**): Sólido blanco, PF 222-225 °C; IR (KBr)  $\nu$  3427, 3322, 2937, 1618 (st, NHCONH), 1575, 1300 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$  5.73 (d,  $J$ = 6.8 Hz, 2 H, NHCONH), 5.63-5.54 (m, 2 x 2 H, H<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>), 3.60 (m, 2 x 1 H, H<sub>1</sub>), 2.19 (d,  $J$ = 16.8 Hz, 2 x 1 H, H<sub>2</sub>), 2.03 (s ancho, 2 x 2 H, H<sub>5</sub>), 1.78-1.70 (m, 2 x 2 H, H<sub>6</sub>, H<sub>2'</sub>), 1.41-1.29 (m, 2 x 1 H, H<sub>6'</sub>); <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz)  $\delta$  156.9 (NHCONH), 126.6 (C<sub>4</sub>), 125.1 (C<sub>3</sub>), 44.1 (C<sub>1</sub>), 32.0 (C<sub>2</sub>), 28.6 (C<sub>6</sub>), 23.6 (C<sub>5</sub>); EM (ES):  $m/z$  221.2 [M+1]<sup>+</sup>, 243.0 [M+Na]<sup>+</sup>, 441.4 [2M+Na]<sup>+</sup>. Microanálisis. Teórico para C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O: C, 70.87; H, 9.15; N, 12.72. Experimental: C, 70.68; H, 9.04; N, 12.65.

#### N-(Ciclohex-3-enil)-acrilamida (**79**)

**Procedimiento A.** A una disolución de ácido 3-ciclohexencarboxílico (294 mg, 2.33 mmol) en tolueno anh. (7.3 mL, 0.32 M) se adicionó Et<sub>3</sub>N (0.39 mL, 2.80 mmol, 1.2 equiv) y DPPA (0.53 mL, 2.45 mmol, 1.05 equiv) y se dejó agitando a t.a. durante 30 min. Se subió entonces la temperatura de la mezcla hasta 80 °C y seguidamente a reflujo durante 5 h. Se dejó enfriar y se añadió a t.a. ácido acrílico (0.41 mL, 6.01 mmol, 2.58 equiv). Tras la adición se reanudó el calentamiento a reflujo, que se mantuvo durante 14 h. Se dejó enfriar la mezcla hasta t.a. y se adicionó gota a gota una disolución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. Tras separar la fase orgánica, se lavó con una nueva fracción de NaHCO<sub>3</sub> (disol. sat. ac.). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El crudo que se obtuvo tras filtración y evaporación del disolvente se purificó en sucesivas columnas cromatográficas (DCM → 0.1 %DCM: MeOH), dando lugar a 42.7 mg (12%) de la amida esperada y 26.6 mg de una mezcla 1:2 de amida **79** y urea **75**.

**Procedimiento B.** A una disolución de ácido 3-ciclohexencarboxílico (240 mg, 1.91 mmol) en 6 mL de tolueno anh. (0.32 M) se añadió, a t.a., 0.32 mL de Et<sub>3</sub>N (2.29 mmol, 1.2 equiv) y 0.43 mL de DPPA (2.00 mmol, 1.05 equiv), y se dejó reaccionar a t.a. durante 30 min. Pasado este tiempo, se subió la temperatura de la mezcla hasta 80 °C, y seguidamente a reflujo durante 4 h. Tras enfriar a t.a., se adicionó ácido acrílico anh. (0.65 mL, 9.53 mmol, 5.0 equiv) y 22 mg de CuCl (0.22 mmol, 0.1 equiv) y se calentó de nuevo a reflujo durante 2 h. Se dejó enfriar a t.a. y se diluyó con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y se extrajo con éter (x3). Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y tras filtración y evaporación del disolvente a presión reducida, el crudo obtenido se purificó en columna cromatográfica de gel de sílice (1% DCM: MeOH), rindiendo 189 mg (66%) de la acrilamida esperada **79** y 28 mg (14%) de la urea **75**.

N-(Ciclohex-3-enil)-acrilamida (**79**): Algunas señales aparecen duplicadas por la presencia de invertómeros. Sólido blanco, PF 95-97 °C; IR (KBr)  $\nu$  3429, 3285, 3024, 2920, 1656, 1624, 1552 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  6.24 (dd,  $J$ = 1.6, 16.8 Hz, 1H, H<sub>3'cis</sub>), 6.10 (dd,  $J$ = 10.3, 17.0 Hz, 1H, H<sub>2'</sub>), 5.89 (s ancho, 1H, NH), 5.68 (dm,  $J$ = 9.8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.63-5.56 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 5.58 (dd,  $J$ = 1.6, 10.2 Hz, 1H, H<sub>3'trans</sub>), 4.22-4.12 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 2.40 (dm,  $J$ = 17.4 Hz, 1H, H<sub>2A</sub>), 2.23-2.01 (m, 2H, 2xH<sub>5</sub>), 1.96-1.83 (m, 2H,

H2B, H6A), 1.67-1.55 (m, 1H, H6B);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  165.1 (NCO), 131.5, 131.4 ( $\text{C2}'$ ), 127.2 ( $\text{C4}$ ), 126.0 ( $\text{C3}'$ ), 124.5 ( $\text{C3}$ ), 44.8, 44.7 ( $\text{C1}$ ), 31.7 ( $\text{C2}$ ), 28.1 ( $\text{C6}$ ), 29.6 ( $\text{C5}$ ); EM (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  152.1,  $[\text{M}+23]^+$  174.1,  $[\text{2M}+1]^+$  303.2;  $[\text{2M}+23]^+$  325.2. Microanálisis. Teórico para  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}$ : C, 71.49; H, 8.67; N, 9.26. Experimental: C, 71.28; H, 8.61; N, 9.44.

#### 2-Cloro-N-(ciclohex-3-e-1-nil)-nicotinamida (**80**)

**Procedimiento A.** A una disolución del ácido 3-ciclohexencarboxílico (141 mg, 1.12 mmol) en tolueno anh. (4 mL, 0.28 M) se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.19 mL, 1.34 mmol, 1.2 equiv) y DPPA (0.26 mL, 1.18 mmol, 1.05 equiv) y se agitó a t.a. durante 30 min. Se calentó entonces a 80 °C y seguidamente a reflujo durante 5 h. Pasado este tiempo se dejó enfriar la disolución a t.a., y se añadió ácido 2-cloronicotínico (217 mg, 1.34 mmol, 1.2 equiv) y se calentó de nuevo a reflujo durante 15 h. Tras dejar enfriar entonces a t.a., se lavó con una disolución ac. sat. de  $\text{NaHCO}_3$  (x2). Las fases orgánicas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y el crudo resultante se purificó por columna cromatográfica (1% DCM: MeOH), no pudiéndose aislar ninguna fracción pura de la amida esperada.

**Procedimiento B.** A una disolución de ácido 3-ciclohexencarboxílico (152 mg, 1.21 mmol) en 4 mL de tolueno anh. (0.32 M) se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.2 mL, 1.49 mmol, 1.20 equiv) y DPPA (0.28 mL, 1.26 mmol, 1.04 equiv) y se dejó agitando durante 20 min a t.a. Se subió entonces la temperatura hasta 80 °C, y seguidamente hasta reflujo, que se mantuvo durante 4 h. Pasado este tiempo, se añadió a t.a. ácido 2-cloronicotínico (961 mg, 6.04 mmol, 5.0 equiv) y  $\text{CuCl}$  al 99.99% (12 mg, 0.12 mmol, 0.1 equiv), y se calentó a reflujo durante 2 h. Se dejó entonces enfriar a t.a., se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$ , disol. sat. ac., y se extrajo con éter (x3). Las fases orgánicas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y tras evaporar el disolvente el crudo resultante se purificó en columna cromatográfica en gel de sílice (35% Hex: AcOEt  $\rightarrow$  1% DCM: MeOH), obteniéndose 18 mg del producto esperado **80** (6%). 2-Cloro-N-(ciclohex-3-e-1-nil)-nicotinamida (**80**): Sólido blanco, PF 92-94 °C; IR (KBr)  $\nu$  3470, 3268, 3062, 2920, 1635 (ancho), 1585, 1543, 1397  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.46 (dd,  $J$ = 2.0, 4.7 Hz, 1H, H6'), 8.12 (dd,  $J$ = 2.0, 7.8 Hz, 1H, H4'), 7.35 (dd,  $J$ = 4.7, 7.4 Hz, 1H, H5'), 6.52 (s ancho, 1H, NH), 5.79-5.73 (m, 1H, H4), 5.70-5.63 (m, 1H, H3), 4.44-4.33 (m, 1H, H1), 2.52 (dm,  $J$ = 17.2 Hz, 1H, H2<sub>ec</sub>), 2.30-2.13 (m, 2H, 2xH5), 2.13-1.93 (m, 2H, H2<sub>ax</sub>, H6<sub>ec</sub>), 1.85-1.74 (m, 1H, H6<sub>ax</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  164.1 (NHCO), 150.1 ( $\text{C6}'$ ), 147.2 ( $\text{C2}'$ ), 140.0 ( $\text{C4}'$ ), 131.6 ( $\text{C3}'$ ), 127.4 ( $\text{C4}$ ), 124.2 ( $\text{C3}$ ), 123.0 ( $\text{C5}'$ ), 45.5 ( $\text{C1}$ ), 31.4 ( $\text{C2}$ ), 27.6 ( $\text{C6}$ ), 23.2 ( $\text{C5}$ ); EM (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  237.1/239.1,  $[\text{M}+23]^+$  259.0/261.0. Microanálisis. Teórico para  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$ : C, 60.89; H, 5.54; N, 11.84. Experimental: C, 60.68; H, 5.83; N, 11.55.

#### V.A.1.b.ii. Acilación

##### 2-Cloro-N-(ciclohex-3-e-1-nil)-nicotinamida (**80**)

A una disolución del carbamato **69** (795 mg, 3.44 mmol) en 44 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  anh (0.1 M) se añadió a 0 °C TMSI (1.96 mL, 13.33 mmol, 3.88 equiv) y se agitó a esta temperatura durante 30 min bajo argón. Se añadió entonces 12.3 mL de metanol, y se dejó subir la temperatura a t.a. Pasados 30 min, se evaporó y secó la mezcla de reacción a presión reducida, y el residuo se disolvió en DCM anh. (14 mL, 0.2 M). La disolución se enfrió a 0 °C y se adicionó  $\text{Et}_3\text{N}$  dest. (1.20 mL, 8.62 mmol, 2.51 equiv) y cloruro de ácido 2-nicotínico **83** recientemente sintetizado a partir del ácido correspondiente por reacción con  $\text{SOCl}_2$  (761 mg, 4.31 mmol, 1.26 equiv). Tras la adición se retiró el baño a 0 °C y se agitó a t.a. durante 17 h. Se añadió entonces 8.8 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  2 M, se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$ , disol. sat. ac., y la fase acuosa se extrajo con DCM (x3). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , y tras filtración y evaporación del disolvente el residuo obtenido se purificó en columna cromatográfica de gel de sílice

(50% Hex: AcOEt), dando lugar a 707 mg (87%) de la amida **80**, de datos espectroscópicos idénticos a la previamente obtenida en la reacción de Curtius.

*N-ciclohex-3-en-1-il-p-tolilsulfonamida (81)*

A una disolución del carbamato **68** (726 mg, 3.68 mmol) en 52 mL (0.07 M) de DCM anhidro (purificador) se añadió bajo argón 5.28 mL de ácido trifluoroacético (71.07 mmol, 19.3 equiv), dejándose agitar durante 2.5 h a t.a. Se evaporó entonces el disolvente, coevaporando con tolueno hasta desaparición de trazas de ácido. *Ciclohex-3-en-1-ilamina (82)*: [Sólido blanco, PF 121-123 °C; IR (KBr)  $\nu$  3430, 3038, 1699, 1178, 724  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.73-5.65 (m, 1H, H4), 5.61-5.53 (m, 1H, H3), 3.35-3.24 (m, 1H, H1), 2.38 (dm,  $J$ = 17.0 Hz, 1H, H2A), 2.19-2.11 (m, 2H, 2xH5), 2.09-1.91 (m, 2H, H2B, H6A), 1.68-1.55 (m, 1H, H6B); 5.68-5.58 (m, 1H, H4), 5.53-5.45 (m, 1H, H3), 4.87 (d,  $J$ = 8.1 Hz, 1H, NH), 3.49-3.37 (m, 1H, H1), 2.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.19 (dm,  $J$ = 17.4 Hz, 1H, H2A), 2.13-1.95 (m, 2H, 2xH5), 1.84 (dm,  $J$ = 17.4 Hz, 1H, H2B), 1.74 (dm,  $J$ = 12.8 Hz, 1H, H6A), 1.60-1.47 (m, 1H, H6B);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  128.1 (C4), 123.7 (C3), 48.3 (C1), 30.4 (C2), 27.6 (C6), 24.4 (C5). Microanálisis. Teórico para  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}\cdot 5\text{CF}_3\text{COOH}$ : C, 28.80; H, 2.42; N, 2.10. Experimental: C, 28.17; H, 2.95; N, 2.97]. Se secó entonces a vacío y se redisolvió el crudo resultante en DCM anhidro (20mL, 0.18 M) bajo argón. A la disolución se añadió a 0°C  $\text{Et}_3\text{N}$  anh. (1.3 mL, 9.33 mmol, 2.5 equiv) y p-TsCl (878 mg, 4.60 mmol, 1.25 equiv), y se dejó reaccionar durante 48 h a t.a. Se adicionó entonces lentamente una disolución 2 M de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (9.39 mL), se neutraliza con disol. sat. ac. de  $\text{NaHCO}_3$  hasta pH 7, y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , y el crudo así obtenido se purificó por columna en gel de sílice (20% Hex: AcOEt), aislándose 916 mg de la tosilamida esperada **81** (99%). *N-ciclohex-3-en-1-il-p-tolilsulfonamida (81)*: Aceite incoloro; IR (entre cristales)  $\nu$  3273, 3022, 2918, 1438, 1323, 1159  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.78 (d,  $J$ = 8.5 Hz, 2H, H2', H6'), 7.30 (d,  $J$ = 8.6 Hz, 2H, H3', H5'), 5.68-5.58 (m, 1H, H4), 5.53-5.45 (m, 1H, H3), 4.87 (d,  $J$ = 8.1 Hz, 1H, NH), 3.49-3.37 (m, 1H, H1), 2.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.19 (dm,  $J$ = 17.4 Hz, 1H, H2A), 2.13-1.95 (m, 2H, 2xH5), 1.84 (dm,  $J$ = 17.4 Hz, 1H, H2B), 1.74 (dm,  $J$ = 12.8 Hz, 1H, H6A), 1.60-1.47 (m, 1H, H6B);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  143.4 (C4'), 138.4 (C1'), 129.8 (2xCH, C3', C5'), 127.2 (C4), 127.1 (2xCH, C2', C6'), 124.0 (C3), 49.0 (C1), 32.5 (C2), 28.9 (C6), 23.5 (C5), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ); EM (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  252.1,  $[\text{M}23]^+$  274.0,  $[\text{M}+23]^+$  525.3. Microanálisis. Teórico para  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$  C, 62.12; H, 6.82; N, 5.57, S, 12.76. Experimental: C, 61.98; H, 6.99; N, 5.33; S, 12.52.

**V.A.2. Síntesis de aminas. Alquilación de carbamatos.**

*Desprotección-alkilación del bencilcarbamato 69.*

A una disolución del carbamato **69** (474 mg, 2.05 mmol) en 21 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.1 M) a 0 °C y bajo argón se adicionó TMSI (0.51 mL, 3.48 mmol, 1.7 equiv) y se agitó durante 50 min. Pasado este tiempo se añadió 7.4 mL de MeOH, dejando a continuación subir la temperatura de la reacción hasta t.a. Tras 70 min de reacción se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se redisolvió en  $\text{CH}_3\text{CN}$  anh. (8 mL), añadiéndose a continuación el dicloruro **88** (367 mg, 2.26 mmol, 1.1 equiv) y  $\text{EtN}(\text{Pr})_2$  (0.54 mL, 3.08 mmol, 1.5 equiv). La disolución resultante se dejó agitando a t.a. durante 18 h, tiempo tras el cual se calentó la disolución a 75 °C durante 24 h. Pasado este tiempo se evaporaron los disolventes a presión reducida codestilando con tolueno. El crudo resultante se purificó en sendas columnas cromatográficas de gel de sílice (6% Hex: AcOEt y DCM  $\rightarrow$  3% DCM: MeOH), dando lugar a las siguientes fracciones: 54 mg de *N,N*-dibencilciclohex-3-enilamina **84** (9%), 73 mg de *N*-bencil-*N*-[(6-cloropiridin-3-il)metil]ciclohex-3-en-1-amina **85** (11%), 69 mg de *N*-bencilciclohex-3-en-1-amina **86** (18%) y 24 mg de *N*-[(6-cloropiridin-3-il)metil]ciclohex-3-en-1-amina **87** (5%).  $\text{N}_3\text{N}$ -

*dibencilciclohex-3-en-1-amina* **84**: aceite amarillo; IR (entre cristales)  $\nu$  3024, 2925, 1494, 1453, 1132  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.42-7.12 (m, 10H, 2xPh), 5.67-5.45 (m, 2H, H3, H4), 3.72-3.57 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>N), 2.90-2.75 (m, 1H, H1), 2.21-2.06 (m, 3H, 2xH2, H5<sub>ec</sub>), 2.08-1.90 (m, 2H, H5<sub>ax</sub>, H6<sub>ec</sub>), 1.62-1.48 (m, 1H, H6<sub>ax</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  141.1 (2xC<sub>ipso</sub>, Ph), 128.6 (CHx4, Ph), 128.3 (CHx4, Ph), 127.0 (C3\*), 126.8 (2xCH, Ph), 126.5 (C4\*), 54.3 (C1), 53.9 (2xCH<sub>2</sub>), 27.9 (C2), 26.4 (C5), 24.6 (C6); EM (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  278.1. Microanálisis. Teórico para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N: C, 86.59; H, 8.36; N, 5.05. Experimental: C, 86.48; H, 8.21; N, 4.98. *N-bencil-N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]ciclohex-3-en-1-amina* **85**: [las asignaciones marcadas con (\*) son intercambiables]: aceite amarillo; IR (entre cristales)  $\nu$  3024, 2924, 1586, 1567, 1457, 1102  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.26-8.23 (m, 1H, H2'), 7.56 (dd,  $J$ = 2.4, 8.2 Hz, 1H, H4'), 7.28-7.11 (m, 6H, H5', Ph), 5.58-5.46 (m, 2H, H3, H4), 3.62-3.49 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>N), 2.77-2.66 (m, 1H, H1), 2.14-2.02 (m, 3H, 2xH2, H5A), 2.01-1.83 (m, 2H, H5B, H6<sub>ec</sub>), 1.54-1.41 (m, 1H, H6<sub>ax</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  149.9 (C6'), 149.7 (C2'), 140.2 (C<sub>ipso</sub>, Ph), 139.1 (C4'), 135.5 (C3'), 128.6 (2xCH, Ph), 128.4 (2xCH, Ph), 127.1 (2xCH, C3\*, CH, Ph), 126.1 (C4\*), 124.0 (C5'), 54.9 (C1), 54.1, 50.6 (2xCH<sub>2</sub>N), 27.9 (C2), 26.3 (C5), 24.8 (C6); EM (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  313.1/315.1. Microanálisis. Teórico para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>: C, 72.95; H, 6.77; N, 9.85. Experimental: C, 73.02; H, 6.68; N, 8.89. *N-bencilciclohex-3-en-1-amina* **86**: aceite; IR (entre cristales)  $\nu$  3308, 3024, 2917, 1652, 1543, 1453, 1124  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.38-7.24 (m, 5H, Ph), 5.71-5.60 (m, 2H, H3, H4), 3.86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.88-2.79 (m, 1H, H1), 2.34 (dm,  $J$ = 16.4 Hz, 1H, H2<sub>ax</sub>), 2.21-2.02 (m, 2H, 2xH5), 1.98-1.86 (m, 2H, H2<sub>ec</sub>, H6<sub>ec</sub>), 1.58-1.43 (m, 2H, NH, H6<sub>ax</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  140.9 (C cuat., Ph), 128.6 (2xCH, Ph), 128.3 (2xCH, Ph), 127.1 (CH, Ph), 127.0, 125.2 (C3, C4), 52.5 (C1), 51.2 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (C2), 29.1 (C6), 24.6 (C5); ; EM (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  188.2. Microanálisis. Teórico para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N: C, 83.37; H, 9.15; N, 7.48. Experimental: C, 83.08; H, 9.21; N, 7.74. *N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]ciclohex-3-en-1-amina* **87**: aceite incoloro; IR (entre cristales)  $\nu$  3298, 3021, 2917, 1585, 1565, 1457, 1106  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.35 (d,  $J$ = 2.0 Hz, 1H, H2'), 7.69 (dd,  $J$ = 2.4, 8.2 Hz, 1H, H4'), 7.29 (d,  $J$ = 8.3 Hz, 1H, H5'), 5.73-5.55 (m, 2H, H3, H4), 3.85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.85-2.72 (m, 1H, H1), 2.31 (dm,  $J$ = 17.1 Hz, 1H, H2A), 2.25-1.95 (m, 2H, 2xH5), 1.95-1.80 (m, 2H, H2B, H6A), 1.55-1.30 (m, 2H, H6B, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  150.1 (C6'), 149.5 (C2'), 138.9 (C4'), 135.4 (C3'), 127.1, 125.0 (C3, C4), 124.2 (C5'), 52.6 (C1), 47.7 (CH<sub>2</sub>N), 32.7 (C2), 29.0 (C6), 24.4 (C5); EM (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  223.1/225.1. Microanálisis. Teórico para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>: C, 64.71; H, 6.79; N, 12.58. Experimental: C, 64.42; H, 6.70; N, 12.38.

*t-Butil [(6-cloropiridin-3-il)metil]ciclohex-3-en-1-ilcarbamato* (**89**).

A una disolución de carbamato **68** (908 mg, 4.60 mmol) en 54 mL de DMF anh. (0.09 M) (purificador) se añadió NaH al 60% (223, 5.58 mmol, 1.2 equiv) a 0 °C, y se dejó agitando durante 15 min a esta temperatura. Se añadió entonces 2-cloro-5-(clorometil)piridina (848 mg, 5.08 mmol, 1.1 equiv) y se dejó reaccionar a t.a. durante 23 h. A falta de reacción completa, se añadió 96 mg de NaH (2.40 mmol, 0.5 equiv), y 7 h después, se añadió una porción similar de NaH (96 mg, 2.40 mmol, 0.5 equiv). Tras 14 h de reacción a t.a., se añadió 157 mg de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (**88**, 0.94 mmol, 0.2 equiv). Después de 10 h de reacción, se añadió H<sub>2</sub>O dest. enfriando la disolución en un baño de agua fría. Se extrajo con éter (x4), y las fases orgánicas se lavaron con pequeños volúmenes de una disolución saturada acuosa de NaCl y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La separación cromatográfica en columna de gel de sílice del crudo (10% Hex: AcOEt) permitió la separación de 959 mg de producto **89** [65%



(74%)] y de 120 mg de producto de partida recuperado. *t*-Butil [(6-cloropiridin-3-il)metil]ciclohex-3-en-1-ilcarbamato (**89**): [asignaciones marcadas con \* son intercambiables] sólido blanco, PF 71-73 °C; IR (KBr)  $\nu$  3035, 2977, 1691, 1588, 1567, 1461, 1415, 1164  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  8.26 (dd,  $J$ = 0.6, 2.6 Hz, 1H, H2'), 7.63-7.47 (m, 1H, H4'), 7.26 (d,  $J$ = 8.1 Hz, 1H, H5'), 5.64-5.52 (m, 2H, H3, H4), 4.50-4.20 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{N}$ , H1, invertómero I), 4.05-3.87 (m, invertómero II), 2.26-1.95 (m, 4H, 2xH2, 2xH5), 1.74-1.56 (m, 2H, 2xH6), 1.56-1.21 (m, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  156.2, 155.4 (NCOO, ambos invertómeros), 149.9 (C2', invertómero I), 148.4 (C6'; C2', invertómero II), 138.2, 137.2 (C4', ambos invertómeros), 135.0 (C3'), 126.7 (2xCH, C3, C4), 125.2, 124.0 (C5', ambos invertómeros), 80.5 (C-O), 53.6, 52.0 (C1, ambos invertómeros), 43.8 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 30.0, 29.6 (C2\*), 28.5 [ $(\text{CH}_3)_3$ ], 27.9, 27.6 (C6, ambos invertómeros), 25.9 (C5\*); EM (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  323.0/325.0,  $[\text{M}+23]^+$  345.0/347.0. Microanálisis. Teórico para  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$ : C, 63.25; H, 7.18; N, 8.68. Experimental: C, 62.96; H, 7.47; N, 8.76.

*Bencil* [(6-cloropiridin-3-il)metil]ciclohex-3-en-1-ilcarbamato (**90**).

A una disolución de carbamato **69** (2.82 g, 12.2 mmol) en DMF anh. (purificador) (140 mL, 0.09 M) se añadió a 0 °C NaH al 60% (597 mg, 14.9 mmol, 1.2 equiv). Tras agitar durante 50 min, se adicionó a esta temperatura el cloruro (116 mg, 0.72 mmol, 1.1 equiv) y tras 1 h de reacción se dejó subir la temperatura hasta t.a. Tras 20 h de reacción a t.a. se adicionó 246 mg más de NaH (6.1 mmol, 0.5 equiv). Pasadas 6 h de reacción a t.a. se enfrió la disolución en un baño de agua fría y se adicionó  $\text{H}_2\text{O}$  dest.. La mezcla se extrajo con éter (x4) y las fases orgánicas se lavaron con pequeños volúmenes de NaCl, disol. sat. ac. El secado de las fases orgánicas se hizo sobre  $\text{MgSO}_4$ . Tras filtración y evaporación del disolvente, el residuo obtenido se purificó en columna cromatográfica de gel de sílice (15% Hex: AcOEt), obteniéndose 3.57 g (82%) del producto esperado. *Bencil* [(6-cloropiridin-3-il)metil]ciclohex-3-en-1-ilcarbamato (**90**): Aceite incoloro; IR (entre cristales)  $\nu$  3029, 2920, 1697, 1586, 1568, 1460, 1416, 1104  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.27 (s ancho, 1H, H2'), 7.62 (s ancho, 1H, H4'), 7.54-7.10 (m, 6H, H5', Ph), 5.68-5.52 (m, 2H, H3, H4), 5.28-5.06 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.58-4.06 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{N}$ , H1), 2.26-2.04 (m, 4H, 2xH2, 2xH5), 1.76-1.58 (m, 2H, 2xH6);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  156.7, 155.8 (NCOO, ambos invertómeros), 150.0 (C6'), 148.4 (C2'), 138.0 (ancho, C4', invertómero I), 137.4 (ancho, C4', invertómero II), 136.4 (ancho,  $\text{C}_{\text{ipso}}$  Ph), 134.2 (C3'), 128.6 (2xCH, Ph), 128.2 (CH, Ph), 128.0 (2xCH, Ph), 126.6, 124.9 (C3, C4), 124.0 (C5'), 67.5 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 53.1 (C1), 43.9 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 29.5 (C2\*), 27.4 (C6), 25.8 (C5\*); EM (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  357.0/359.0,  $[\text{M}+23]^+$  379.0/381.0. Microanálisis. Teórico para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$ : C, 67.32; H, 5.93; N, 7.85. Experimental: C, 67.15; H, 5.98; N, 8.07.

*t*-Butil *bencil*(ciclohex-3-en-1-il)carbamato (**91**).

A una disolución del carbamato de partida **68** (840 mg, 4.26 mmol) en 36 mL de DMF anh. (purificador) (0.19 M) se añadió, bajo atmósfera de argón y a 0 °C, NaH al 60% (222 mg, 5.56 mmol, 1.31 equiv), y seguidamente bromuro de bencilo (0.62 mL, 5.11 mmol, 1.2 equiv), tras lo cual se retiró el baño frío y se dejó reaccionar a t.a. Después de 8 h de reacción, se adicionó 232 mg más de NaH (5.8 mmol, 1.36 equiv) y 0.62 mL de BnBr (5.11 mmol, 1.2 equiv). Tras 14 h más de reacción a t.a., se enfrió la mezcla de reacción en un baño de agua fría, y se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  dest. Se extrajo la mezcla con éter (x3) y las fases orgánicas se lavaron con pequeños volúmenes de NaCl, disol. sat. ac., y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ . La purificación por columna cromatográfica (4% Hex: AcOEt) del crudo obtenido una vez evaporado el disolvente, permitió recuperar 57 mg del producto de partida y 916 mg [75% (80%)] del producto esperado **91**. *t*-Butil *bencil*(ciclohex-3-en-1-il)carbamato (**91**): [las asignaciones marcadas con (\*) son

intercambiables] aceite incoloro; IR (KBr)  $\nu$  3026, 2974, 1692, 1454, 1408, 1365, 1167  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.40-7.19 (m, 5H, Ph), 5.58 (s, 2H, H3, H4), 4.40 (s ancho, 3H, H1,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.12 (s ancho, 4H, 2xH2, 2xH5), 1.80-1.70 (m, 2H, 2xH6), 1.40 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  156.0 (NCOO), 140.5 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ , Ph), 128.3 (2xCH, Ph), 126.7 (3xCH, Ph), 126.6, 125.6 (C3, C4), 79.8 [ $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 52.3 (ancho, C1), 47.0 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 29.0 (C2\*), 28.5 [ $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 27.7 (C6), 26.1 (C5\*); EM (ES)  $m/z$   $[\text{M}-55]^+$  232.1,  $[\text{M}+1]^+$  288.0,  $[\text{M}+23]^+$  310.0,  $[2\text{M}+23]^+$  597.3. Microanálisis. Teórico para  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ : C, 75.22; H, 8.77; N, 4.87. Experimental: C, 75.41; H, 8.52; N, 4.85.

*t*-Butil alil(ciclohex-3-en-1-il)carbamato (**92**)

A una disolución del carbamato de partida seco **68** (414 mg, 2.10 mmol) en DMF anh. (17 mL, 0.12 M) se añadió, a 0 °C y bajo corriente de argón, NaH al 60% (14 mg, 2.85 mmol, 1.36 equiv). Tras dejar agitar unos minutos, se añadió bromuro de alilo (0.22 mL, 2.52 mmol, 1.2 equiv). Se dejó reaccionar a t.a. durante 3 días, adicionando de nuevo NaH (117 mg, 2.92 mmol, 1.4 equiv) y BnBr (0.22 mL, 2.52 mmol, 1.2 equiv). Pasadas 29 h más, se añadió otra porción de NaH (43 mg, 1.05 mmol, 0.5 equiv) y BnBr (0.09 mL, 1.05 mmol, 0.5 equiv). Después de 24 h de reacción a t.a., se enfrió la disolución en un baño de agua y se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  dest. Se extrajo con éter (x3) y las fases orgánicas se lavaron con pequeños volúmenes de una disolución saturada acuosa de NaCl, secándose posteriormente con  $\text{MgSO}_4$ . La separación en columna cromatográfica (2% Hex: AcOEt) de los productos presentes en el crudo dio lugar a 56 mg recuperados de producto de partida y 336 mg [68% (78%)] del *t*-butil alil(ciclohex-3-en-1-il)carbamato (**92**): aceite incoloro; IR (entre cristales)  $\nu$  3026, 2975, 1693, 1406, 1365, 1174  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5.96-5.72 (m, 1H, H2'), 5.62 (s, 2H, H3, H4), 5.24-5.00 (m, 2H, 2xH3'), 4.20 (s ancho, 1H, H1), 3.75 (s, 2H, 2xH1'), 2.15 (s, 4H, 2xH2\*, 2xH5\*), 1.86-1.56 (m, 2H, 2xH6\*), 1.46 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  155.6 (NCOO), 136.5 (C2'), 126.6, 125.7 (C3, C4), 115.4 (C3'), 79.6 (C-O), 52.0 (C1), 45.8 (C1'), 29.8 (C2\*), 28.6 ( $^t\text{Bu}$ ), 27.7 (C6\*), 26.1 (C5\*); EM (ES)  $m/z$   $[\text{M}-55]^+$  182.1,  $[\text{M}+23]^+$  260.0,  $[2\text{M}+23]^+$  497.2. Microanálisis. Teórico para  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ : C, 70.85; H, 9.77; N, 5.90. Experimental: C, 70.57; H, 9.90; N, 5.90.

## V.B. Activación del doble enlace

### V.B.1. Iodación

5-Cis,8-trans-iodo-2-oxa-4-azabicyclo[3.3.1]non-3-ano (**93**).

A una disolución del carbamato **69** (223 mg, 0.97 mmol) en DCM anh. (16 mL, 0.06 M) se adicionó  $\text{I}_2$  (375 mg, 1.48 mmol, 1.5 equiv) a t.a. y se dejó reaccionar durante 24 h. Se añadió entonces  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , disol. sat. ac., y la disolución se agitó vigorosamente hasta desaparición de la coloración. Se extrajo entonces con DCM y las fases orgánicas se lavaron con NaCl, disol. sat. ac. (x3) y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Tras filtración y evaporación del disolvente, el residuo obtenido se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (70% Hex: AcOEt) dando lugar a 213 mg (83%) de 5-cis,8-trans-iodo-2-oxa-4-azabicyclo[3.3.1]non-3-ano (**93**): sólido; IR (KBr)  $\nu$  3427, 3234, 3108, 2947, 1732 (st,  $\text{NCO}_2$ ), 1696, 1417, 1272, 1100  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  6.49 (s ancho, 1 H,  $\text{HNCO}_2$ ), 4.68 (s, 1 H,  $\text{HCOC}=\text{O}$ ), 4.62 (s, 1 H, HCl), 3.62 (s ancho, 1 H,  $\text{HCNHCO}_2$ ), 2.67 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1 H), 2.29-2.16 (m, 1 H), 2.01-1.92 (m, 3 H), 1.75-1.67 (m, 1 H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  154.8 ( $\text{NCO}_2$ ), 76.6 ( $\text{HCOC}=\text{O}$ ), 44.9 ( $\text{HCNHCO}_2$ ), 27.8, 27.4, 26.2, 24.8. MS (CI):  $m/z$  140.1  $[\text{M}-\text{I}]^+$ , 267.9  $[\text{M}+1]^+$ , 289.9  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 556.8  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ . Microanálisis. Teórico:  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{INO}_2$ : C, 31.48; H, 3.77; N, 5.24. Experimental: C, 31.64; H, 3.52; N, 5.01.

Reacción del iodocarbamato **93** en condiciones de hidrólisis.

a) Reacción con LiOH.

A una disolución de iodocarbamato **93** (101 mg, 0.38 mmol) en metanol (19 mL, 0.02 M) se adicionó bajo argón LiOH (18 mg, 0.75 mmol, 2 equiv), que quedó en suspensión. Pasadas 5 h de reacción a t.a. se adicionó una nueva porción de LiOH (10 mg, 0.42 mmol, 1.1 equiv) y se dejó reaccionar a t.a. durante 6 días. Se evaporó entonces el disolvente, y el residuo se hizo reaccionar con 3 mL de piridina y 3 mL de Ac<sub>2</sub>O. Tras 8 días de reacción a t.a. se evaporaron los disolventes a presión reducida y el crudo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (2% → 40% DCM: MeOH), obteniéndose como fracciones mayoritarias 18.7 mg de **95** (36%) y 20.8 mg de **96** (40%). 5-*cis*-2-oxa-4-azabicyclo[3.3.1]non-7-en-3-ona **95**: sólido blanco; PF 185-7 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 6.12-6.04 (m, 1H, H8)\*, 6.00-5.92 (m, 1H, H7)\*, 5.33 (s ancho, 1H, NH), 4.75-4.73 (m, *W*<sub>1/2</sub>= 12.1 Hz, 1H, H1), 3.89-3.83 (m, *W*<sub>1/2</sub>=11.0 Hz, 1H, H5), 2.39-2.31 (m, 2H, 2H6), 2.29-2.18 (m, 1H, H9), 1.92 (dm, *J*= 13.2 Hz, 1H, H9'), <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (señal del C=O oculta por el ruido), 129.6, 125.8 (C7, C8), 68.0 (CHO, C1), 44.8 (CHN, C5), 35.0 (C6), 26.9 (C9); EM (ES) *m/z* [M+1]<sup>+</sup> 140.1, [M+23]<sup>+</sup> 162.1, [2M+1]<sup>+</sup> 279.0, [M+23]<sup>+</sup> 301.0. HRMS calculado para C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> 162.0525 (M + Na<sup>+</sup>), experimental 162.0530 (M + Na<sup>+</sup>). N-Ciclohexa-2,4-dien-1-ilacetamida **96**: sólido; IR (KBr) ν 3436, 2920, 1634, 1394, 1342, 1248 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 6.98 (s ancho, 1H, NHCOCH<sub>3</sub>), 6.47 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H, H5), 5.98 (dd, *J*= 5.2, 9.3 Hz, 1H, H3), 5.79 (dd, *J*= 5.7, 9.5 Hz, 1H, H2), 5.56-5.50 (m, 1 H, H1), 5.45-5.38 (m, 1H, H4), 2.49 (s, 2H, 2 H6), 2.23 (s, 3H, NHCOCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 176.1 (NHCOCH<sub>3</sub>), 125.0 (C5), 124.1 (C2), 122.1 (C3), 108.7 (C4), 47.7 (C1), 38.7 (C6), 21.9 (NHCOCH<sub>3</sub>); EM (CI): *m/z* 138.0 [M+1]<sup>+</sup>, 160.0 [M+Na]<sup>+</sup>. Microanálisis. Teórico: C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO: C, 70.04; H, 8.08; N, 10.21. Experimental: C, 70.25; H, 8.21; N, 10.01.

*b) Reacción con TFA: H<sub>2</sub>O.*

Una disolución del iodocarbamato **93** (139 mg, 0.52 mmol) en 5.5 mL de TFA: H<sub>2</sub>O 10:1 se calentó a 80 °C durante 2 días. El calentamiento se prolongó hasta desaparición de producto de partida. Se evaporaron entonces los disolventes a presión reducida, codestilando con tolueno, y el crudo complejo obtenido se purificó en columna cromatográfica de gel de sílice (10% DCM: MeOH). Se obtuvo así como fracción mayoritaria la amina **82** como el trifluoroacetato correspondiente (69 mg, 63%).

**V.B.2. Bromación de los precursores nitrogenados**

Procedimiento general: A una disolución del carbamato insaturado en DCM anh. (0.086 M) se adicionó a t.a. Et<sub>4</sub>NBr anh. (previamente recrystalizado y/o secado, 10 equiv), y se dejó agitar unos minutos. Se bajó entonces la temperatura a -78°C y se añadió Br<sub>2</sub> (2 equiv), tras lo cual se dejó agitando a esta temperatura durante un período de entre 2-4 h. Se dejó entonces subir la temperatura y una vez que se alcanza t.a. se añadió la mezcla a una disolución ac. sat. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> y se agitó hasta que desapareció el color naranja de la mezcla. Se añadió entonces AcOEt y se extrajo (x4). Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó el disolvente, tras lo cual se purificó el crudo en columna cromatográfica en gel de sílice, separándose los isómeros *cis* y *trans*.

*V.B.2.a. Bromación de carbamatos, amidas y sulfonamida.*

*Bromación del metilcarbamato 67.* Siguiendo el procedimiento general para la bromación, a una disolución bajo argón del metilcarbamato **67** (362 mg, 2.34 mmoles) en DCM anh (27 mL, 0.09 M) se añadió, a t.a., 4.92 g de Et<sub>4</sub>NBr (23.36 mmoles, 10 equiv). Se dejó agitando unos minutos a t.a. y a continuación a -78°C. Se adicionó entonces Br<sub>2</sub> (0.24 mL, 4.67 mmoles, 2 equiv) y se dejó reaccionando 3h. Llegado este punto se procesó tal y como describe el procedimiento general, obteniéndose como resultado 730 mg de crudo (*cis*: *trans*, 1:1.5). Se purificó la mezcla en columna de gel de sílice, con una mezcla al 15% de Hex: AcOEt. Se separaron así el isómero 3-*trans*, 4-

*cis* **97** (221 mg, 30%) y el 3-*cis*, 4-*trans* **98** (382 mg, 52%). *Metil (3-trans,4-cis-dibromociclohexil)carbamato (97)*: sólido blanco, PF 104-6 °C, IR (KBr): 3340, 2951, 1694, 1542, 1434, 1320, 1059 cm<sup>-1</sup>; <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 156.3 (NHCOO), 52.3 (OCH<sub>3</sub>), 52.2 (CH-Br, C4), 51.7 (CH-Br, C3), 45.4 (CH-N, C1), 35.2 (CH<sub>2</sub>, C2), 28.3 (CH<sub>2</sub>, C5), 27.6 (CH<sub>2</sub>, C6) ppm; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 4.94 (s ancho, NH), 4.64-4.59 (m, 1H, H3), 4.58-4.53 (m, 1H, H4), 4.12-3.92 (m, 1H, H1), 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.55 (ddt, *J*=15.2, 12.1, 3.4 Hz, 1H, H5<sub>ax</sub>), 2.38-2.24 (m, 1H, H2<sub>ax</sub>), 2.18 (d, *J*=14.4 Hz, 1H, H2<sub>ec</sub>), 2.04-1.94 (m, 1H, H5<sub>ec</sub>), 1.88 (d ancho, *J*=11.6 Hz, 1H, H6<sub>ec</sub>), 1.73 (dtd, *J*=12.4, 12.3, 3.3 Hz, 1H, H6<sub>ax</sub>) ppm; EM (ES): [M+1]<sup>+</sup> 315.9, [M+23]<sup>+</sup> 337.9 *m/z*, señales con la distribución isotópica típica de dos átomos de bromo. Análisis Elemental: Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (315.00 g/mol): C. 30.50; H. 4.16; N. 4.45; Experimental: C, 30.21; H, 4.07; N, 4.32. *Metil (3-cis,4-trans-dibromociclohexil)carbamato (98)*: sólido blanco, PF 97-9 °C; IR (KBr): 3301, 2947, 1719, 1692, 1548, 1447, 1278, 1048 cm<sup>-1</sup>; <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 156.1 (NHCOO), 55.2 (CH-Br, C3), 53.3 (CH-Br, C4), 52.2 (OCH<sub>3</sub>), 48.4 (CH-N, C1), 42.5 (CH<sub>2</sub>, C2), 34.1 (CH<sub>2</sub>, C5), 31.8 (CH<sub>2</sub>, C6) ppm; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 4.83 (s ancho, NH), 4.16 (td, *J*=9.4, 3.9 Hz, 1H, H3), 4.09 (td, *J*=9.5, 3.9 Hz, 1H, H4), 3.78-3.60 (m, 1H, H1), 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.78 (dm, 1H, *J*=13.5 Hz, 1H, H2<sub>ec</sub>), 2.56-2.45 (m, 1H, H5<sub>ec</sub>), 2.12-2.00 (m, 1H, H6<sub>ec</sub>), 2.00-1.90 (m, 1H, H5<sub>ax</sub>), 1.90-1.78 (m, 1H, H2<sub>ax</sub>), 1.49-1.30 (m, 1H, H6<sub>ax</sub>) ppm; EM (ES): [M+1]<sup>+</sup> 315.9, [M+23]<sup>+</sup> 337.9 *m/z*, señales con la distribución isotópica típica de dos átomos de bromo. Análisis Elemental: Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (315.00 g/mol): C. 30.50; H. 4.16; N. 4.45; Experimental: C, 30.42; H, 3.95; N, 4.50.

#### Bromación del carbamato **68**

A una disolución del carbamato insaturado **68** (923 mg, 4.68 mmoles) en DCM anh. (50 mL, 0.09 M) se adicionó a t.a. Et<sub>4</sub>NBr anh. (9.83 g, 46.8 mmoles, 10 equiv, previamente secado en estufa), y se dejó agitar unos minutos. Se bajó entonces la temperatura a -78 °C y se añadió Br<sub>2</sub> (0.48 mL, 9.36 mmoles, 2 equiv), tras lo cual se dejó agitando a esta temperatura durante 2 h. Se dejó entonces subir la temperatura y una vez que se alcanza t.a. se añadió la mezcla a una disolución ac. sat. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> y se agitó hasta que desapareció el color naranja de la mezcla. Se añadió entonces AcOEt y se extrajo (x4). Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó el disolvente, tras lo cual se purificó el crudo en columna cromatográfica en gel de sílice, separándose como sólidos blancos los isómeros *tert*-butil (3-*trans*,4-*cis*-dibromociclohexil)carbamato (**99**, 635 mg, 50%) y *tert*-butil (3-*cis*,4-*trans*-dibromociclohexil)carbamato (**100**, 836 mg, 38%), que mostraron los mismos datos espectroscópicos que los previamente descritos para estas estructuras [Kapferer, P.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta*, **2004**, 87, 2764].

#### Bromación del carbamato **69**

Siguiendo el procedimiento general para la bromación, a una disolución del carbamato **69** (1.30, 5.62 mmoles) en 65 mL de DCM anh. (0.086 M) a t.a. y bajo argón, se añadió 11.97 g (10 equiv) de Et<sub>4</sub>NBr. La disolución se introdujo entonces en un baño a -78°C y se añadió Br<sub>2</sub> (0.58 mL, 11.32 mmoles, 2 equiv) lentamente. Pasadas 2h de reacción a -78 °C, se añadió disol. sat. ac. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> y se extrajo con AcOEt (x4). Se secaron las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó en columna cromatográfica en gradiente con mezclas de elución H:Éter (10% → 30%). Se obtuvieron así 546 mg (25%) del dibromoderivado 3-*trans*, 4-*cis* **101** y 1.35 g (61%) del dibromoderivado 3-*cis*,4 *trans* **102**, obteniéndose además 151 mg (7%) de mezcla de ambos compuestos. *Bencil (3-trans,4-cis-dibromociclohexil)carbamato (101)*: aceite; IR (entre cristales): 3322, 3033, 2950, 1695, 1533, 1454, 1279, 1234, 1043 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.37 (s, 5H,

Ar), 5.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-O), 4.69 (s ancho, 1H, NH), 4.64 (m, 1H, CH-Br, H3), 4.60 (m, 1H, CH-Br, H4), 4.17-4.00 (m, 1H, H1, CH-NH), 2.65-2.50 (m, 1H, H5), 2.39-2.19 (m, 2H, 2xH2), 2.07-1.87 (m, 2H, H5', H6<sub>ec</sub>), 1.84-1.67 (m, 1H, H6<sub>ax</sub>) ppm; <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 155.6 (NHCOO), 136.6 (C *ipso*), 128.6 (2xCH, Ar), 128.2 (3xCH, Ar), 66.8 (CH<sub>2</sub>O), 52.2 (CH-Br, C4), 51.7 (CH-Br, C3), 45.6 (CHN, C1), 35.2 (CH<sub>2</sub>, C2), 28.4 (CH<sub>2</sub>, C5), 27.6 (CH<sub>2</sub>, C6) ppm; EM (ES): [M+23]<sup>+</sup> 412.0/414.0/416.0 *m/z*. Análisis elemental: Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (391.10 g/mol): C. 42.99; H. 4.38; N. 3.58. Experimental: C, 42.79; H, 4.40; N, 3.71. **Bencil (3-cis,4-trans-dibromociclohexil)carbamato (102)**: sólido blanco, PF 78-81 °C; IR (KBr): 3403, 3278, 3063, 2949, 1720, 1689, 1549, 1278, 1055 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.36 (s, 5H, Ar), 5.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-O), 4.94 (s ancho, 1H, NH), 4.2-4.0 (m, 2H, 2xCH-Br, H3, H4), 3.8-3.6 (m, 1H, H1, CH-NH), 2.78 (d ancho, *J* = 13.5 Hz, 1H, H2<sub>ec</sub>), 2.55-2.43 (m, 1H, H5), 2.1-2.0 (m, 1H, H6<sub>ec</sub>), 2.0-1.8 (m, 2H, H2<sub>ax</sub>, H5'), 1.5-1.3 (m, 1H, H6<sub>ax</sub>) ppm; <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 155.5 (NHCOO), 136.4 (C *ipso*), 128.7 (2xCH, Ar), 128.4 (2xCH, Ar), 128.2 (CH, Ar), 67.0 (CH<sub>2</sub>O), 55.1 (CH-Br, C4), 53.1 (CH-Br, C3), 48.5 (CHN, C1), 42.4 (CH<sub>2</sub>, C2), 33.9 (CH<sub>2</sub>, C5), 31.7 (CH<sub>2</sub>, C6) ppm. EM (ES): [M+1]<sup>+</sup> 392.0, 414.0 [M+23]<sup>+</sup> *m/z*, señales que muestran la distribución isotópica típica de dos átomos de bromo. Análisis elemental: Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (388.96 g/mol): C. 42.99; H. 4.38; Br. 40.86; N. 3.58. Experimental: C, 42.61; H, 4.40; N, 3.72.

#### Bromación del carbamato 70

En un matraz se disolvió el alqueno de partida (1.129 g, 4.23 mmoles) en 50 mL de DCM anhidro (0.085 M). Se añadió a t.a. Et<sub>4</sub>NBr (9.05 g, 10.2 equiv) y se dejó agitando unos minutos a t.a. Se disminuyó entonces la temperatura hasta -78°C en un baño de nieve carbónica-acetona. Se adicionó entonces gota a gota el bromo (0.44 mL, 2.03 equiv). Pasadas 3 h, se dejó subir la temperatura hasta t.a., se añadió una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, y se agitó hasta que desapareció el color naranja, pasando el color a amarillo. Se añadió entonces AcOEt y se extrajo (x3). Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El crudo resultante, tras evaporación del disolvente, se purificó en columna cromatográfica en gel de sílice (30% H.:AcOEt → AcOEt), obteniéndose tras sucesivas columnas 537 mg del isómero 3-trans, 4-cis **103** (30%) y 1.06 g del isómero 3-cis,4 trans **104** (59%). **(6-Cloropiridin-3-il)metil (3-trans,4-cis-dibromociclohexil)carbamato (103)**: sólido blanco, PF 92-5 °C; IR (KBr): 3312, 2949, 1703, 1534, 1461, 1274, 1235, 1104, 1045, 1021 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.40 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H2'), 7.68 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H, H4'), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H5'), 5.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-O), 4.80-4.67 (s ancho con multiplicidad, 1H, NH), 4.68-4.56 (m, 2H, H3, H4, CH-Br x2), 4.17-3.95 (m, 1H, H1, CH-NH), 2.65-2.49 (m, 1H, H5A), 2.0-2.18 (m, 2H, 2xH2), 2.08-1.97 (m, 1H, H5B), 1.97-1.85 (m, 1H, H6A), 1.76 (cd, *J* = 12.4, 3.6 Hz, 1H, H6B) ppm; <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 154.9 (NHCOO), 151.2 (C3'), 149.4 (CH, C2'), 138.8 (CH, C4'), 131.0 (C6'), 124.1 (CH, C5'), 63.1 (CH<sub>2</sub>-O), 51.8 (CH-Br), 51.3 (CH-Br), 45.5 (CH-N, C1), 34.8 (CH<sub>2</sub>, C2), 28.1 (CH<sub>2</sub>, C5), 27.3 (CH<sub>2</sub>, C6) ppm. EM (ES): [M+1]<sup>+</sup> 426.9 *m/z*, señal con la distribución isotópica típica de dos átomos de bromo y uno de cloro. Análisis Elemental: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>2</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (426.53 g/mol): C. 36.61; H. 3.54; N. 6.57; Experimental: C, 36.35; H, 3.69; N, 6.34. **(6-Cloropiridin-3-il)metil (3-cis,4-trans-dibromociclohexil)carbamato (104)**: sólido blanco, PF 107-9 °C; IR (KBr): 3358, 3045, 2939, 1693, 1531, 1462, 1276, 1107, 1046 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H2'), 7.67 (dd, *J* = 2.4 y 8.1 Hz, 1H, H4'), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H5'), 5.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-O), 5.05-4.95 (s ancho, 1H, NH), 4.24-4.0 (m, 2H, H3 y H4, CHBr x2), 3.8-3.6 (m, 1H, H1, CHNH), 2.78 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, H2), 2.5-2.4 (m, 1H, H5), 2.1-1.8 (m, 3H, H2, H5 y H6), 1.7-1.5 (m, 1H, H6) ppm; <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75

MHz):  $\delta$  154.8 (NHCOO), 151.0 (C3'), 149.2 (CH, C2'), 138.8 (CH, C4'), 130.9 (C6'), 124.1 (CH, C5), 63.1 (CH<sub>2</sub>-O), 54.7 (CHBr), 52.9 (CHBr), 48.3 (CHN, C1), 41.9 (CH<sub>2</sub>, C2), 31.3 (CH<sub>2</sub>, C6), 33.5 (CH<sub>2</sub>, C5) ppm. EM (ES):  $[M+1]^+$  426.9  $m/z$ , señal con la distribución isotópica típica de dos átomos de bromo y uno de cloro. Análisis elemental: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>2</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (426.53 g/mol): C. 36.61; H. 3.54; Br. 37.47; Cl. 8.31; N. 6.57; O. 7.50. Experimental: C, 37.17; H, 3.69; N, 6.23.

#### Bromación del carbamato **71**

Siguiendo el procedimiento general para la bromación, a una disolución del carbamato **71** (114 mg, 0.63 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. (7.5 mL, 0.08 M) se añadió Et<sub>4</sub>NBr (1.33 g, 6.31 mmol, 10 equiv), y la disolución resultante se agitó a t.a. en atmósfera de argón durante unos min. La disolución se enfrió a -78 °C, y se añadió Br<sub>2</sub> (0.04 mL, 0.69 mmoles, 1.1 equiv). Después de 70 min, se dejó subir la temperatura y se realizó el aislamiento según el procedimiento general. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (H: AcOEt, 10%), dando lugar a los isómeros 3-*trans*,4-*cis* **105** (44 mg, 20%) y 3-*cis*,4-*trans* **106** (130 mg, 61%). Se obtuvo además una pequeña fracción del producto tetrabromado **129** (11.6 mg, 3.7%). El análisis del espectro de <sup>1</sup>H-RMN de una muestra de crudo mostró una relación de isómeros *cis*: *trans*: tetrabromado de 1:1.8:0.04. *Alil* (3-*trans*,4-*cis*-dibromociclohexil)carbamato (**105**): aceite, IR (KBr)  $\nu$  3322, 3080, 2950, 1700, 1533, 1278, 1235, 1044 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  6.00-5.85 (m, 1H, H2'), 5.32 (d,  $J$ = 17.1 Hz, 1H, H3'<sub>cis</sub>), 5.22 (d,  $J$ = 10.4 Hz, 1H, H3'<sub>trans</sub>), 4.68 (s ancho, 1H, NH), 4.64 (s con multiplicidad, 1H, H3\*), 4.62-4.54 (m, 3H, CH<sub>2</sub>O, H4\*), 4.14-4.00 (m, 1H, H1), 2.58 (ddt,  $J$ = 15.5, 12.3, 3.4 Hz, 1H, H5A), 2.38-2.29 (m, 1H, H2A), 2.24 (dm,  $J$ = 14.4 Hz, 1H, H2B), 2.02 (dm,  $J$ = 15.4 Hz, 1H, H5B), 1.98-1.88 (m, 1H, H6A), 1.76 (dc,  $J$ = 12.4, 3.5 Hz, 1H, H6B); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  155.5 (NHCO<sub>2</sub>), 133.0 (-CH=CH<sub>2</sub>), 118.0 (-CH=CH<sub>2</sub>), 65.8 (CH<sub>2</sub>-O), 52.2, 51.7 (C3, C4), 45.6 (C1), 35.3 (C2), 28.4 (C5), 27.7 (C6); EM (ES)  $m/z$   $[M+1]^+$  339.9/341.9/343.9,  $[M+23]^+$  361.9/363.9/365.9. Análisis Elemental: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>: C, 35.22; H, 4.43; N, 4.11. Experimental: C, 35.40; H, 4.28; N, 4.25. *Alil* (3-*cis*,4-*trans*-dibromociclohexil)carbamato (**106**): aceite; IR (entre cristales)  $\nu$  3323, 3080, 2948, 1701, 1530, 1274, 1047 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  5.98-5.86 (m, 1H, H2'), 5.31 (dc,  $J$ = 17.2, 1.5 Hz, 1H, H3'<sub>cis</sub>), 5.23 (dm,  $J$ = 10.4 Hz, 1H, H3'<sub>trans</sub>), 4.87 (s ancho, 1H, NH), 4.56 (d,  $J$ = 5.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.21-4.05 (m, 2H, H3, H4), 3.77-3.66 (m, 1H, H1), 2.79 (dm,  $J$ = 13.5 Hz, 1H, H2A), 2.55-2.48 (m, 1H, H5A), 2.11-2.04 (m, 2H, H6A), 2.00-1.82 (m, 2H, H5B, H2B), 1.46-1.34 (m, 1H, H6B); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  155.3 (NHCO<sub>2</sub>), 132.8 (C2'), 118.2 (C3'), 65.9 (C1'), 55.0, 53.1 (C3, C4), 48.4 (C1), 42.2 (C2), 33.7 (C5), 31.7 (C6); EM (ES)  $m/z$   $[M+1]^+$  339.9/341.9/343.9,  $[M+23]^+$  361.9/363.9/365.9. Análisis Elemental: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>: C, 35.22; H, 4.43; N, 4.11. Experimental: C, 34.94; H, 4.31; N, 4.02. **129**: Aceite incoloro; IR (entre cristales)  $\nu$  3326, 2950, 1710, 1528, 1231, 1055 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  4.75 (d, 1H,  $J$ = 6.8 Hz, NH), 4.68-4.63 (m,  $W_{total}$   $\approx$  21 Hz, 1H, H3), 4.63-4.59 (m,  $W_{total}$   $\approx$  17 Hz, 1H, H4), 4.58-4.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.40-4.28 (m, 1H, H2'), 4.15-3.99 (m,  $W_{total}$   $\approx$  51 Hz, 1H, H1), 3.87-3.69 (m, 2H, H3'), 2.59 (ddt,  $J$ = 3.5, 12.2, 15.6 Hz, 1H, H5<sub>ax</sub>), 2.41-2.21 (m, 2H, 2xH2), 2.03 (d ancho,  $J$ = 15.2 Hz, H5<sub>ec</sub>), 2.00-1.89 (m, 1H, H6<sub>ec</sub>), 1.79 (dc,  $J$ = 3.7, 12.5 Hz, H6<sub>ax</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  154.7 (NHCOO), 65.8 (C1'), 52.1 (C4), 51.5 (C3), 47.8 (C2'), 45.8 (C1), 35.0 (C2), 32.4 (C3'), 28.3 (C5), 27.6 (C6); EM (ES)  $m/z$   $[M+1]^+$  500.0/502.0/504.0. Microanálisis. Teórico para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>: C, 23.98; H, 3.02; N, 2.80. Experimental: C, 24.42; H, 3.23; N, 2.97.

### Bromación del carbamato **72**

Seguendo el procedimiento general para la bromación, a una disolución bajo argón del propargilcarbamato de partida **72** (330 mg, 1.84 mmoles) en DCM anh (21 mL, 0.09 M) se añadió, a t.a., 3.88 g de Et<sub>4</sub>NBr (18.5 mmoles, 10 equiv). Se dejó agitando unos minutos a t.a. y a continuación a -78°C. Se adicionó entonces Br<sub>2</sub> (0.19 mL, 3.71 mmoles, 2 equiv) y se dejó reaccionando 2.5h. Llegado este punto se procesó tal y como describe el procedimiento general, obteniéndose como resultado 672 mg de crudo. Se purificó la mezcla en columna de gel de sílice, con una mezcla al 13% de Hex:AcOEt. Se separaron así el isómero 3-*trans*, 4-*cis* **107** (201 mg, 32%) y el 3-*cis*, 4-*trans* **108** (349 mg, 56%). *Prop-2-in-1-il* (3-*trans*, 4-*cis*-dibromociclohexil)carbamato (**107**): aceite, IR (entre cristales): 3402, 3298, 2949, 2125, 1702, 1537, 1435, 1279, 1236, 1050 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 5.15 (d ancho, *J*=7.5 Hz, 1H, NH), 4.65 (d, *J*=2.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-O), 4.63-4.59 (m, 1H, H3), 4.58-4.53 (m, 1H, H4), 4.09-3.96 (m, 1H, H1), 2.58-2.48 (m, 1H, H5<sub>ec</sub>), 2.47 (t, *J*=2.4 Hz, 1H, HC≡), 2.32 (ddd, *J*=14.3, 11.1, 3.2 Hz, H2<sub>ax</sub>), 2.19 (dm, *J*=14.4 Hz, 1H, H2<sub>ec</sub>), 1.98 (dm, *J*=13.8 Hz, H5<sub>ax</sub>), 1.93-1.84 (m, 1H, H6<sub>ec</sub>), 1.74 (dtd, *J*=12.4, 12.2, 3.7 Hz, 1H, H6<sub>ax</sub>) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 154.6 (NHCOO), 78.3 (C≡CH), 74.8 (C≡CH), 52.5, 52.2 (2xCH-Br, C3, C4), 51.6 (CH<sub>2</sub>-O), 45.6 (CH-N, C1), 35.0 (CH<sub>2</sub>, C2), 28.3 (CH<sub>2</sub>, C5), 27.4 (CH<sub>2</sub>, C6) ppm. EM (ES): [M+1]<sup>+</sup> 337.9/339.9/341.9, [M+23]<sup>+</sup> 359.9/361.9/363.9 *m/z*. Análisis elemental: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (339.02 g/mol): C. 35.43; H. 3.86; N. 4.13; Br. 47.14. Experimental: C, 35.60; H, 3.83; N, 4.08; Br, 49.92. *Prop-2-in-1-il* (3-*cis*, 4-*trans*-dibromociclohexil)carbamato (**108**): sólido blanco, 81-3 °C; IR (KBr): 3413, 3240, 2957, 2134, 1716, 1519, 1452, 1276, 1220, 1053, 678 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 5.08 (s ancho, 1H, NH), 4.66 (d, *J*=1.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-O), 4.20-4.12 (m, 1H, H3), 4.12-4.04 (m, 1H, H4), 3.76-3.65 (m, 1H, H1), 2.80-2.73 (dm, *J*=13.6 Hz, 1H, H2<sub>ec</sub>), 2.53-2.46 (m, 2H, HC≡, H5<sub>ec</sub>), 2.09-2.02 (m, H6<sub>ec</sub>), 1.99-1.83 (m, 2H, H5<sub>ax</sub>, H2<sub>ax</sub>), 1.46-1.35 (m, 1H, H6<sub>ax</sub>) ppm; <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz): δ 154.6 (NHCOO), 78.2 (C≡CH), 75.0 (C≡CH), 54.9 (CH-Br, C4), 53.0 (CH-Br, C3), 52.7 (CH<sub>2</sub>-O), 48.5 (CH-N, C1), 41.9 (CH<sub>2</sub>, C2), 33.5 (CH<sub>2</sub>, C5), 31.5 (CH<sub>2</sub>, C6) ppm. EM (ES): [M+1]<sup>+</sup> 337.9/339.9/341.9, [M+23]<sup>+</sup> 359.9/361.9/363.9 *m/z*. Análisis elemental: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (339.02 g/mol): C. 35.43; H. 3.86; N. 4.13; Br. 47.14. Experimental: C, 35.40; H, 3.69; N, 4.13; Br, 48.19.

### Bromación de la amida **77**

A una disolución del metilcarbamato insaturado **77** (1.16 g, 6.03 mmoles) en 70 mL de DCM anhidro (0.086 M) a t.a. y bajo argón, se adicionó Et<sub>4</sub>NBr (12.69 g, 60.31 mmoles, 10 equiv) y se dejó agitar unos minutos a t.a.. Se bajó entonces la temperatura hasta -78°C y se añadió Br<sub>2</sub> (0.62 mL, 12.06 mmoles, 2 equiv). Se dejó reaccionar durante 3h a esta temperatura y pasado este tiempo se dejó alcanzar t.a.. Se añadió disolución saturada acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> y se dejó agitando hasta que desapareció el color naranja de la disolución. Se añadió entonces AcOEt y se extrajo (x3). Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante, con una proporción de isómeros *cis:trans* 1:2.9, respectivamente, se purificó por columna cromatográfica en gel de sílice, con un gradiente de elución 10% → 50% hexano:éter. Se obtuvo así 447 mg de *N*-(3-*trans*, 4-*cis*-dibromociclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**109**, 21%) y 1.53 g de *N*-(3-*cis*, 4-*trans*-dibromociclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**110**, 72%). Ambos productos mostraron datos espectroscópicos idénticos a los previamente descritos para estas estructuras [Kapferer, P.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta*, **2004**, 87, 2764].

**Bromación de la amida 78**

A una disolución del alqueno **78** (220 mg, 1.58 mmol) en diclorometano anhidro<sup>1</sup> (19 mL, 0.08 M) se añadió a t.a. Et<sub>4</sub>NBr (3.34 g, 0.016 mol, 10 equiv), y se agitó durante unos minutos bajo argón. Se enfrió entonces la mezcla a -78 °C y se añadió Br<sub>2</sub> (0.16 mL, 3.1 mmol, 2.0 equiv), tras lo cual se dejó reaccionar la mezcla durante 2 h. Pasado este tiempo se dejó subir la temperatura de la mezcla hasta t.a. y se añadió una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, agitando hasta que desapareció el color anaranjado de la mezcla de reacción. Se añadió entonces AcOEt y se extrajo (x3). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se evaporó el disolvente tras filtrar el desecante. El crudo se purificó por columna cromatográfica en gel de sílice (75% H:A), dando lugar a 108 mg (23%) del bromuro 3-*trans*, 4-*cis* **111** y a 306 mg (64.5%) del isómero 3-*cis*, 4-*trans* **112** correspondiente, además de una fracción de mezcla (18 mg, 4%). El análisis por RMN de una muestra del crudo antes de columna cromatográfica permitió el cálculo de la proporción de isómero *cis*: *trans* (1:2.6). **111**: [Asignaciones marcadas con (\*) son intercambiables.] sólido blanco, PF 118-120 °C; IR (KBr)  $\nu$  3257, 2953, 1635, 1566, 1310, 545 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5.55 (s ancho, 1H, NH), 4.66-4.58 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>), 4.40-4.28 (m,  $W_{total} \approx 45$  Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 2.59 (ddt,  $J = 3.5$ , 12.6, 15.6 Hz, 1H, H<sub>5<sub>ec</sub></sub>), 2.33 (ddd,  $J = 3.2$ , 11.2, 14.4 Hz, 1H, H<sub>2<sub>ax</sub></sub>), 2.20 (dm,  $J = 14.2$  Hz, 1H, H<sub>2<sub>ec</sub></sub>), 1.99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.05-1.88 (m, 2H, H<sub>5<sub>ax</sub></sub>, H<sub>6<sub>ec</sub></sub>), 1.79-1.66 (m, 1H, H<sub>6<sub>ax</sub></sub>); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  169.5 (NHCO), 52.4 (C3\*), 51.5 (C4\*), 43.8 (C1), 34.8 (C2), 28.3 (C5), 27.4 (C6), 23.7 (CH<sub>3</sub>); EM (ES)  $m/z$  [M-Br]<sup>+</sup> 218.1/220.1; [M+1]<sup>+</sup> 298.0/300.0/302.0, [M+23]<sup>+</sup> 320/322/324. Microanálisis. Teórico para C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>2</sub>NO: C, 32.14; H, 4.38; N, 4.68; O, 5.35. Experimental: C, 32.32; H, 4.14; N, 4.74. **112**: sólido blanco, PF 106-108 °C; IR (KBr)  $\nu$  3255, 2951, 1636, 1579, 1373, 1168, 688 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5.73 (s ancho, 1H, NH), 4.19 (td,  $J = 4.2$ , 9.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 4.11 (td,  $J = 4.0$ , 9.7 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 4.04-3.93 (m,  $W_{total} \approx 43$  Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 2.76 (dtd,  $J = 2.1$ , 4.2, 13.6 Hz, 1H, H<sub>2<sub>ec</sub></sub>), 2.50 (dm,  $J = 14.3$  Hz, 1H, H<sub>5<sub>ec</sub></sub>), 2.09-1.99 (m, 1H, H<sub>6<sub>ec</sub></sub>), 1.99-1.96 (m, 1H, H<sub>5<sub>ax</sub></sub>), 1.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.85 (dt,  $J = 9.8$ , 13.5 Hz, 1H, H<sub>2<sub>ax</sub></sub>), 1.40 (m, 1H, H<sub>6<sub>ax</sub></sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  169.5 (NHCO), 55.1 (C4), 53.5 (C3), 46.8 (C1), 42.0 (C2), 34.0 (C5), 31.4 (C6), 23.4 (CH<sub>3</sub>); EM (ES)  $m/z$  [M+1]<sup>+</sup> 298.0/300.0/302.0, [M+23]<sup>+</sup> 320.0/322.0/324.0. Microanálisis. Teórico para C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>2</sub>NO: C, 32.14; H, 4.38; N, 4.68. Experimental: C, 31.89; H, 4.31; N, 4.69.

**Bromación de la amida 79**

A una disolución del alqueno (136 mg, 0.90 mmol) en DCM anh. (10 mL, 0.09 M) se añadió, a t.a. y bajo argón, Et<sub>4</sub>NBr (1.89 g, 8.98 mmol, 10 equiv), y se dejó agitar unos minutos a t.a. Pasado este tiempo, se introdujo en un baño a -78 °C, y se adicionó gota a gota bromo (0.05 mL, 0.99 mmol, 1.1 equiv). Tras 1.5 h de reacción se dejó subir la temperatura de la mezcla a t.a. y se adicionó Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, disol. sat. ac. Se agitó vigorosamente hasta desaparición de la coloración de la mezcla, se añadió AcOEt y se extrajo (x3). Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El residuo obtenido tras filtración y evaporación de los disolventes se purificó por cromatografía en gel de sílice (35% Hex: AcOEt), obteniéndose 63 mg del isómero 3-*trans*, 4-*cis* **113** (23%) y 163 mg (58%) del isómero 3-*cis*, 4-*trans* **114**. La proporción de los isómeros *cis*:*trans* (1:2.4) se pudo medir en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN de una muestra del crudo previa separación cromatográfica. **113**: sólido blanco, PF 142-144 °C; IR (KBr)  $\nu$  3264, 3062, 2951, 1658, 1629, 1544, 1434, 1409 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  6.31 (dd,  $J = 1.4$ , 17.0 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 6.08 (dd,  $J = 10.3$ , 17.0 Hz, 1H, H<sub>2'</sub>), 5.67 (dd,  $J = 1.4$ , 10.3 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 5.50 (s ancho, 1H, NH), 4.71-4.57 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>), 4.51-4.39 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 2.62 (ddt,  $J = 3.1$ , 12.5, 15.6 Hz, 1H, H<sub>5<sub>ax</sub></sub>), 2.38 (ddd,  $J = 3.1$ , 11.3, 14.4 Hz, 1H, H<sub>2<sub>ax</sub></sub>), 2.26 (dm,  $J = 14.1$  Hz, 1H, H<sub>2<sub>ec</sub></sub>), 2.09-1.92 (m, 2H, H<sub>5<sub>ec</sub></sub>, H<sub>6<sub>ec</sub></sub>), 1.78 (cd,  $J = 3.5$ , 12.4 Hz, 1H,



H<sub>6ax</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 164.9 (C1'), 130.8 (C2'), 127.1 (C3'), 52.4 (C4), 51.4 (C3), 43.9 (C1), 34.8 (C2), 28.3 (C5), 27.3 (C6); EM (ES) *m/z* [M+1]<sup>+</sup> 309.9/311.9/313.9, [M+23]<sup>+</sup> 331.9/333.9/335.9. Microanálisis. Teórico para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>2</sub>NO: C, 34.76; H, 4.21; N, 4.50. Experimental: C, 34.95; H, 4.33; N, 4.71..  
**114**: sólido blanco, PF 119-121 °C; IR (KBr) ν 3422, 3260, 3071, 2947, 1655, 1624, 1552, 1410 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 6.28 (dd, *J*= 1.3, 17.0 Hz, 1H, H3'), 6.06 (dd, *J*= 10.2, 17.0 Hz, 1H, H2'), 5.94 (s ancho, 1H, NH), 5.67 (dd, *J*= 1.4, 10.3 Hz, 1H, H3'), 4.24 (td, *J*= 4.2, 9.1 Hz, 1H, H3), 4.20-4.30 (m, 2H, H1, H4), 2.80 (ddt, *J*= 2.0, 4.2, 13.7 Hz, 1H, H2<sub>ec</sub>), 2.52 (ddt, *J*= 3.9, 5.7, 14.3 Hz, 1H, H5<sub>ec</sub>), 2.09 (dm, *J*= 13.3 Hz, 1H, H6<sub>ec</sub>), 2.04-1.93 (m, 1H, H5<sub>ax</sub>), 1.91 (dt, *J*= 9.7, 13.7 Hz, 1H, H2<sub>ax</sub>), 1.53-1.41 (m, 1H, H6<sub>ax</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 164.8 (C1'), 130.8 (C2'), 127.2 (C3'), 54.8 (C4), 52.1 (C3), 46.3 (C1), 41.0 (C2), 33.1 (C5), 30.9 (C6); EM (ES) *m/z* [M+1]<sup>+</sup> 309.9/311.9/313.9, [M+23]<sup>+</sup> 331.9/333.9/335.9. Microanálisis. Teórico para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>2</sub>NO: C, 34.76; H, 4.21; N, 4.50. Experimental: C, 34.80; H, 4.45; N, 4.60.

#### Bromación de la amida **80**

A una disolución del alqueno de partida **80** en 25 mL de DCM anh. (0.09 M) se añadió bajo argón Et<sub>4</sub>NBr (4.51 g, 21.4 mmol, 10 equiv) y se agitó durante unos minutos a t.a. A -78 °C se adicionó Br<sub>2</sub> (0.12 mL, 2.35 mmol, 1.1 equiv). Tras 1 h de agitación a esta temperatura se dejó alcanzar t.a. y se agitó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, disol. sat. ac., hasta desaparición de la coloración. Se extrajo entonces con AcOEt (x3), y las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tras filtración y evaporación de los disolventes, el crudo resultante se purificó en sucesivas columnas cromatográficas en gel de sílice (0.2% DCM: MeOH) dando lugar a 102 mg (12%) del isómero 3-*trans*,4-*cis* **115** y a 530 mg (62%) del isómero 3-*cis*,4-*trans* **116**. La proporción de isómeros *cis*: *trans*, según análisis de <sup>1</sup>H-RMN de una muestra del crudo previa purificación, fue de 1:1.7. **115**: Sólido blanco, PF 164-166 °C; IR (KBr) ν 3270, 3071, 2950, 1644, 1544, 1400 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.46 (dd, *J*= 2.0, 4.7 Hz, 1H, H6'), 8.08 (dd, *J*= 2.0, 7.6 Hz, 1H, H4'), 7.35 (dd, *J*= 4.8, 7.6 Hz, 1H, H5'), 6.43 (d, *J*≈ 7.1 Hz, 1H, NH), 4.73-4.50 (m, 3H, H1, H3, H4), 2.75-2.58 (m, 1H, H5\*), 2.48 (ddd, *J*= 3.2, 11.2, 14.3 Hz, 1H, H2<sub>ax</sub>), 2.35 (dm, *J*= 14.3 Hz, 1H, H2<sub>ec</sub>\*), 2.15-2.00 (m, 2H, H5\*, H6\*), 2.00-1.82 (m, 1H, H6\*); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 164.1 (NCO), 151.2 (C6'), 147.2 (C2'), 139.9 (C4'), 131.3 (C3'), 123.0 (C5'), 52.0, 51.3 (C3, C4), 45.0 (C1), 34.6 (C2\*), 28.3 (C5\*), 27.1 (C6\*); EM (ES) *m/z* [M+1]<sup>+</sup> 395.0/397.0/398.9. Análisis Elemental: Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>2</sub>ClN<sub>2</sub>O: C, 36.35; H, 3.30; N, 7.07. Experimental: C, 36.34; H, 3.27; N, 7.04..  
**116**: Sólido blanco, PF 161-163 °C; IR (KBr) ν 3436, 3263, 3071, 2934, 1638, 1551, 1398 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.48 (dd, *J*= 2.0, 4.8 Hz, 1H, H6'), 8.09 (dd, *J*= 2.0, 7.6 Hz, 1H, H4'), 7.35 (dd, *J*= 4.8, 7.6 Hz, 1H, H5'), 6.76 (s ancho, 1H, NH), 4.34-4.16 (m, 3H, H1, H3, H4), 2.91 (dtd, *J*= 1.9, 4.1, 13.8 Hz, 1H), 2.58 (ddt, *J*= 3.7, 6.1, 14.4 Hz, 1H), 2.26-2.12 (m, 1H), 2.11-1.94 (m, 2H), 1.68-1.53 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 164.0 (NCO), 151.3 (C6'), 147.2 (C2'), 140.0 (C4'), 131.3 (C3'), 123.0 (C5'), 54.5, 52.6, 47.2 (C3, C4, C1), 40.3, 32.6, 30.5; EM (ES) *m/z* [M+1]<sup>+</sup> 395.0/397.0/399.0. Análisis Elemental: Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>2</sub>ClN<sub>2</sub>O: C, 36.35; H, 3.30; N, 7.07. Experimental: C, 36.51; H, 3.32; N, 6.89.

#### Bromación de la sulfonamida **81**

A una disolución de la sulfonamida insaturada **81** (475 mg, 1.89 mmol) en 22 mg de DCM anhidro (purificador) (0.086 M) se añadió, a t.a. y bajo argón, Et<sub>4</sub>NBr (3.974 g, 18.89 mmol, 10 equiv). Se dejó agitar unos minutos a t.a. y se bajó seguidamente la temperatura a -78 °C. Se adicionó entonces bromo (0.11 mL, 2.08 mmol, 1.1 equiv) y se dejó reaccionar a dicha temperatura durante 4 h. Se dejó subir entonces la temperatura a t.a. antes de añadir una disolución saturada acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> hasta desaparición de la

coloración naranja de la disolución. Se añadió AcOEt y se extrajo (x4), secándose entonces las fases orgánicas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El crudo resultante de la evaporación de los disolventes se sometió a separación cromatográfica en columna de gel de sílice (10% Hex: AcOEt), obteniéndose 154 mg (20%) del isómero 3-*trans*,4-*cis* **117** y 546 mg (70%) del isómero 3-*cis*, 4-*trans* **118**. La proporción de los isómeros se pudo calcular por análisis del espectro de <sup>1</sup>H-RMN, siendo *cis*: *trans* 1:4.3. **117**: sólido blanco; PF 104-106 °C; IR (KBr)  $\nu$  3436, 3250, 3060, 2945, 1442, 1330, 1170 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.79 (d, *J*= 8.3 Hz, 2H, H2', H6'), 7.33 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H, H3', H5'), 4.53-4.43 (m, 3H, NH, H3, H4), 3.77-3.66 (m, 1H, H1), 2.52-2.42 (m, 1H, H5<sub>ax</sub>), 2.45 (s, 2H, CH<sub>3</sub>), 2.28 (ddd, *J*= 3.1, 11.1, 14.4 Hz, 1H, H, H2<sub>ax</sub>), 2.02-1.92 (m, 2H, H, H2<sub>ec</sub>, H5<sub>ec</sub>), 1.80-1.72 (m, 2H, 2xH6); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  143.8 (C4'), 138.1 (C1'), 130.0 (2xCH, C3', C5'), 127.2 (2xCH, C2', C6'), 51.5, 51.4 (C3, C4), 48.2 (C1), 35.8 (C2), 28.5 (C6), 28.4 (C5), 21.8 (CH<sub>3</sub>); EM (ES) *m/z* [M+23]<sup>+</sup> 432.0/434.0/436.0. Microanálisis. Teórico para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S C, 37.98; H, 4.17; N, 3.41. Experimental: C, 38.11; H, 4.06; N, 3.24. **118**: sólido blanco; PF 137-139 °C; IR (KBr)  $\nu$  3436, 3226, 3057, 2952, 1450, 1330, 1154 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.76 (d, *J*= 8.2 Hz, 2H, H2', H6'), 7.32 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H, H3', H5'), 5.41 (d, *J*= 7.9 Hz, 1H, NH), 4.05-3.92 (m, 2H, H3, H4), 3.30-3.18 (m, *W*<sub>total</sub>= 36.7 Hz, 1H, H1), 2.56 (dm, *J*= 13.7 Hz, 1H, H2<sub>ec</sub>), 2.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.45-2.36 (m, 1H, H5<sub>ec</sub>), 1.92-1.74 (m, 3H, H2<sub>ax</sub>, H5<sub>ax</sub>, H6A), 1.44-1.30 (m, 1H, H6B); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  143.9 (C4'), 137.7 (C1'), 130.0 (2xCH, C3', C5'), 127.0 (2xCH, C2', C6'), 54.6, 52.9 (C3, C4), 50.8 (C1), 42.6 (ancho, C2), 33.8 (ancho, C5), 32.4 (C6), 21.7 (CH<sub>3</sub>); EM (ES) *m/z* [M+1]<sup>+</sup> 410.0/412.0/414.0, [M+23]<sup>+</sup> 432.0/434.0/436.0. Microanálisis. Teórico para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S C, 37.98; H, 4.17; N, 3.41; S, 7.81. Experimental: C, 38.20; H, 4.35; N, 3.27; S, 7.76.

#### V.B.2.b. Bromación de aminas secundarias y terciarias.

##### Bromación de **89**

A una disolución del carbamato de partida **89** (459 mg, 1.42 mmol) en DCM anh. (17 mL, 0.08 M) se añadió a t.a. y bajo argón Et<sub>4</sub>NBr (3.00, 14.2 mmol, 10.0 equiv) y se dejó agitando unos minutos a t.a. Seguidamente se bajó la temperatura a -78 °C, y se adicionó bromo (0.08 mL, 1.56 mmol, 1.1 equiv), dejando reaccionar a continuación a esta temperatura durante 2.5 h. Se dejó subir la temperatura, se añadió Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, disol. sat. ac. y se extrajo con AcOEt (x3). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La separación en columna cromatográfica (10% Hex: AcOEt) de los componentes de la mezcla permitió el aislamiento de 20 mg (3%) del isómero 3-*cis*, 4-*trans* **119** y 639 mg (93%) del isómero 3-*trans*,4-*cis* **120**. **119**: sólido blanco, IR (KBr)  $\nu$  2931, 1691, 1460, 1366, 1164 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.26 (d, *J*= 2.1 Hz, 1H, H2'), 7.59-7.46 (m, 1H, H4'), 7.30 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H, H5'), 4.50-4.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 4.18-3.94 (m, 2H, H1, H3), 3.88 (td, *J*= 4.4, 11.3 Hz, 1H, H4), 2.56-2.40 (m, 2H, H2A, H5A), 2.09 (c, *J*= 12.3 Hz, 1H, H2B), 1.91 (c, *J*= 12.7 Hz, 1H, H5B), 1.78-1.50 (m, 2H, 2xH6), 1.42 [s ancho, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  155.2 (NCOO), 150.5 (C6'), 148.4 (C2'), 137.4 (C4'), 134.1 (C3'), 124.4 (C5'), 81.5 (C-O), 55.3 (C4), 54.2 (2xCH, C1, C3), 44.6 (CH<sub>2</sub>N), 42.4 (C2), 36.4 (C5), 31.2 (C6), 28.5 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; EM (ES) *m/z* [M+1]<sup>+</sup> 481.0/483.0/485.0. Microanálisis. Teórico para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>Br<sub>2</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 42.31; H, 4.80; N, 5.80. Experimental: C, 42.60; H, 4.91; N, 5.76. **120**: sólido blanco, PF 87-89 °C; IR (KBr)  $\nu$  3086, 2975, 1735, 1694, 1586, 1568, 1462, 1367, 1254, 1164 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.37-8.30 (m, 1H, H2'), 7.68-7.55 (m, 1H, H4'), 7.30 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H, H5'), 4.66 (s ancho, *W*<sub>total</sub>≈ 17 Hz, 1H, H3\*), 4.58 (s ancho, *W*<sub>total</sub>≈ 17 Hz, 1H, H4\*), 4.50-4.35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 4.19 (s ancho, *W*<sub>1/2</sub>≈ 49 Hz 1H, H1), 2.52-2.45 (m, 2H, H2A, H5A), 2.25-1.95 (m, 1H, H6A), 2.00 (dm, *J*= 15.0 Hz, 1H, H2B\*), 1.95-1.80 (m,

1H, H5B\*), 1.57 (s, 1H, H6B), 1.50 [s ancho, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 155.8 (NCOO), 150.3 (C6'), 148.7 (C2'), 138.3 (C4'), 134.4 (C3'), 124.2 (C5'), 81.0 (C-O), 52.6, 51.8 (C3, C4), 50.4 (C1), 45.1 (CH<sub>2</sub>N), 32.8 (C5\*), 28.6 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, C2\*], 25.2 (C6); EM (ES) *m/z* [M+1]<sup>+</sup> 481.0/483.0/485.0. Microanálisis. Teórico para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>Br<sub>2</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 42.31; H, 4.80; N, 5.80. Experimental: C, 42.60; H, 5.01; N, 5.80.

#### Desprotección del carbamato **120**.

A una disolución del carbamato **120** (122 mg, 0.25 mmol) en DCM anh. (6 mL, 0.04 M) se añadió ácido trifluoroacético (0.36 mL, 4.89 mmol, 19.3 equiv) bajo argón y se dejó reaccionar a t.a. durante 5 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se añadió una disolución saturada acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (x5) y se secaron las fases orgánicas sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se obtuvo así la amina libre **121** con un rendimiento cuantitativo. [(6-cloropiridin-3-il)metil](3-trans,4-cis-dibromociclohexil)amina (**121**): Sólido blanco, PF 67-69 °C; IR (KBr) ν 3450, 3280, 2956, 2918, 1585, 1568, 1428, 1108 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 8.33 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H2'), 7.68 (dd, *J* = 2.4, 8.3 Hz, 1H, H4'), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H5'), 4.69-4.64 (m, *W*<sub>total</sub> ≈ 15 Hz, 1H, H3), 4.60-4.53 (m, *W*<sub>total</sub> ≈ 16 Hz, 1H, H4), 3.82 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.06 (tt, *J* = 3.9, 10.4 Hz, 1H, H1), 2.46 (ddt, *J* = 3.7, 12.0, 15.4 Hz, 1H, H5<sub>ax</sub>), 2.27 (ddd, *J* = 3.4, 10.0, 14.4 Hz, 1H, H2<sub>ax</sub>), 2.18 (dm, *J* = 14.4 Hz, 1H, H2<sub>ec</sub>), 2.09-1.99 (m, 1H, H5<sub>ec</sub>), 1.89-1.80 (m, 1H, H6<sub>ec</sub>), 1.74-1.64 (m, 1H, H6<sub>ax</sub>), 1.33 (s ancho, 1H, NH); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 150.2 (C6'), 149.4 (C2'), 138.9 (C4'), 135.0 (C3'), 124.2 (C5'), 53.1 (C4), 52.6 (C3), 51.3 (C1), 47.6 (CH<sub>2</sub>N), 36.1 (C2), 28.6 (C5), 28.1 (C6); EM (ES) *m/z* [M+1]<sup>+</sup> 380.9/382.9/384.9. Microanálisis. Teórico para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>2</sub>ClN<sub>2</sub>: C, 37.68; H, 3.95; N, 7.32. Experimental: C, 37.84; H, 4.06; N, 7.31.

#### Desprotección de **89**.

A una disolución de carbamato (144 mg, 0.45 mmol) en 9 mL de DCM anh. (0.05 M) se añadió, a t.a. y bajo argón, 0.64 mL de ácido trifluoroacético (8.60 mmol, 19.3 equiv), y se dejó reaccionar durante 3 h. Pasado este tiempo, se evaporó a presión reducida la mezcla, y se añadió una disolución saturada acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La disolución se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (x4) y las fases orgánicas se secaron sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. El crudo obtenido (110 mg), que mostró datos espectroscópicos idénticos a una muestra del producto **87** obtenida previamente, se sometió sin previa purificación a las condiciones de bromación descritas en el paso siguiente.

#### Bromación de la amina **87**.

A una disolución de amina **87** (110 mg, 0.49 mmol) en 6 mL de DCM anh. (0.08 M) se añadió, a t.a., Et<sub>4</sub>NBr anh. (1.04 g, 4.93 mmol, 10.0 equiv) y se agitó unos minutos bajo argón. Se disminuyó entonces la temperatura hasta -78 °C, y se añadió bromo (0.1 mL, 1.95 mmol, 4.0 equiv). Se dejó reaccionar a esta temperatura durante 20 min, y tras dejar subir a t.a., se añadió Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (x4), y las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, evaporando a continuación el disolvente. El crudo se purificó en columna cromatográfica de gel de sílice (10% Hex: AcOEt), obteniéndose 125 mg (66%) del isómero 3-trans, 4-cis **121** y el producto ciclado **122** (7.5 mg (5%)). (6-Cloropiridin-3-il)metil-3-trans,4-cis-dibromociclohexilamina **121**: sólido blanco, PF 67-69 °C; IR (KBr) ν 3450, 3280, 2956, 2918, 1585, 1568, 1428, 1108 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 8.33 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H2'), 7.68 (dd, *J* = 2.4, 8.3 Hz, 1H, H4'), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H5'), 4.69-4.64 (m, *W*<sub>total</sub> ≈ 15 Hz, 1H, H3), 4.60-4.53 (m, *W*<sub>total</sub> ≈ 16 Hz, 1H, H4), 3.82 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.06 (tt, *J* = 3.9, 10.4 Hz, 1H, H1), 2.46 (ddt, *J* = 3.7, 12.0, 15.4 Hz, 1H, H5<sub>ax</sub>), 2.27 (ddd, *J* = 3.4, 10.0, 14.4 Hz, 1H, H2<sub>ax</sub>), 2.18 (dm, *J* = 14.4 Hz, 1H, H2<sub>ec</sub>), 2.09-1.99 (m, 1H, H5<sub>ec</sub>), 1.89-1.80 (m, 1H, H6<sub>ec</sub>), 1.74-1.64 (m, 1H, H6<sub>ax</sub>), 1.33 (s ancho, 1H, NH); <sup>13</sup>C NMR

(CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  150.2 (C6'), 149.4 (C2'), 138.9 (C4'), 135.0 (C3'), 124.2 (C5'), 53.1 (C4), 52.6 (C3), 51.3 (C1), 47.6 (CH<sub>2</sub>N), 36.1 (C2), 28.6 (C5), 28.1 (C6); EM (ES)  $m/z$  [M+1]<sup>+</sup> 380.9/382.9/384.9. Microanálisis. Teórico para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>2</sub>ClN<sub>2</sub>: C, 37.68; H, 3.95; N, 7.32. Experimental: C, 37.84; H, 4.06; N, 7.31. **2-Bromo-7-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-7-azabibiciclo[2.2.1]heptano 122**: sólido blanco, PF 154-156 °C; IR (KBr)  $\nu$  3044, 2967, 1586, 1567, 1458, 1324, 1101 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.39 (s ancho, 1H, H2'), 7.96 (dm,  $J$ = 8.1 Hz, 1H, H4'), 7.32 (d,  $J$ = 8.1 Hz, 1H, H5'), 3.94 (dd,  $J$ = 3.3, 7.8 Hz, 1H, H2), 3.84 (parte A de un sistema AB,  $J$ = 14.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.52 (parte B de un sistema AB,  $J$ = 14.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.44-3.34 (m, 2H, H1, H4), 2.30 (dm,  $J$ = 13.5 Hz, 1H, H3<sub>endo</sub>), 2.30 (dd,  $J$ = 7.8, 13.8 Hz, 1H, H3<sub>exo</sub>), 1.59-1.55 (m, 2H, H5<sub>exo</sub>, H6<sub>exo</sub>), 1.49-1.45 (m, 2H, H5<sub>endo</sub>, H6<sub>endo</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  150.2 (C6'), 149.3 (C2'), 139.1 (C4'), 134.5 (C3'), 124.2 (C5'), 67.2, 60.6 (C1, C4), 50.4 (C2), 48.2 (CH<sub>2</sub>N), 43.9 (C3), 26.0, 25.7 (C5, C6); EM (ES)  $m/z$  [M+1]<sup>+</sup> 301.0/303.0. Microanálisis. Teórico para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>2</sub>BrClN<sub>2</sub>: C, 47.79; H, 4.68; N, 9.29. Experimental: C, 47.56; H, 4.51; N, 9.24.

#### Bromación de 91.

A una disolución del carbamato **91** (804 mg, 2.80 mmol) en 33 mL de DCM anh. (0.09 M) bajo argón se añadió Et<sub>4</sub>NBr (5.891 g, 28.0 mmol, 10 equiv) y se dejó agitando a t.a durante unos minutos. Se bajó la temperatura de la mezcla hasta -78 °C y se adicionó Br<sub>2</sub> (0.16 mL, 3.08 mmol, 1.1 equiv). Se dejó reaccionar a esta temperatura durante 3 h y se dejó alcanzar t.a. Se añadió entonces Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, y se extrajo con AcOEt (x4). Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se evaporaron los disolventes a presión reducida. El crudo se purificó en columna de gel de sílice (2% → 4% Hex: AcOEt), obteniéndose 984 mg de 3-*trans*, 4-*cis* **123** (79%) y 16.8 mg del isómero 3-*cis*, 4-*trans* **124** (1.3%). *tert*-Butil *bencil*[(*trans*-3,*cis*-4)-dibromociclohexil]carbamato **123**: [Las asignaciones con (\*) son intercambiables. Algunas señales aparecen duplicadas por la presencia de invertómeros.] Sólido blanco, PF 85-87 °C; IR (KBr)  $\nu$  3056, 2976, 1676, 1366, 1241, 1160 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7.40-7.19 (m, 5H, Ph), 4.65 (s ancho,  $W_{1/2}$  ≈ 8.5 Hz, 1H, H3\*), 4.59-4.51 (m,  $W_{1/2}$  ≈ 10.2 Hz, 1H, H4\*), 4.51-4.34 (m, 3H, CH<sub>2</sub>N, H1), 2.70-2.35 (m, 2H), 2.30-2.05 (m, 1H), 2.05-1.75 (m, 2H), 1.75-1.25 (m, 10H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  155.7, 154.7 (NCOO), 139.8, 138.8 (C<sub>ipso</sub>, CH), 128.4 (2xCH, Ph), 127.5, 127.0, 126.0 (3xCH, Ph), 80.2, 79.2 (C-O), 53.0 (ancha, C3\*), 52.1, 51.1 (C4\*), 50.2 (C1), 48.4, 47.5 (CH<sub>2</sub>N), 32.6, 31.7 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (<sup>t</sup>Bu), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 24.9, 23.9 (CH<sub>2</sub>); EM (ES)  $m/z$  [M-55]<sup>+</sup> 390.0/392.0/394.0, [M+23]<sup>+</sup> 468.0/470.0/472.0. Microanálisis. Teórico para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>: C, 48.34; H, 5.63; N, 3.13. Experimental: C, 48.48; H, 5.60; N, 3.36. *tert*-Butil *bencil*[(*cis*-3,*trans*-4)-dibromociclohexil]carbamato **124**: sólido; IR (KBr)  $\nu$  3026, 2968, 1689, 1452, 1164 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7.39-7.11 (m, 5H, Ph), 4.70-4.15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 4.15-3.75 (m, 3H, H1, H3, H4), 2.56-2.30 (m, 2H, H2A\*, H5A\*), 2.23-2.02 (m, 1H, H2B\*), 1.97-1.77 (m, 1H, H5B\*), 1.77-1.48 (m, 2H, 2xH6\*), 1.41 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  155.4 (NCOO), 139.5 (C<sub>ipso</sub>, CH), 128.7 (2xCH, Ph), 127.2, 126.8 (3xCH, Ph), 80.7 (C-O), 55.8 (C1\*), 54.8 (2xCH, C3\*, C4\*), 47.8 (CH<sub>2</sub>N), 42.2 (C2\*), 36.6 (C5\*), 31.0 (C6\*), 28.5 (<sup>t</sup>Bu); EM (ES)  $m/z$  [M-55]<sup>+</sup> 390.0/391.9/393.9, [M+23]<sup>+</sup> 467.9/470.0/472.0. Microanálisis. Teórico para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>: C, 48.34; H, 5.63; N, 3.13. Experimental: C, 48.18; H, 5.67; N, 3.22.

#### Bromación de 92.

A una disolución del carbamato **92** (38.3 mg, 0.16 mmol) en 2.5 mL de DCM anh. (0.06 M) bajo argón se añadió Et<sub>4</sub>NBr (350 mg, 1.66 mmol, 10.0 equiv) a t.a. Tras dejar agitando unos minutos, se descende la temperatura hasta -78 °C y se añadió Br<sub>2</sub> (0.01 mL, 0.20 mmol, 1.2 equiv). Se dejó reaccionar a esta temperatura durante 2.5 h, y se

añadió una disolución saturada acuosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  tras dejar subir la temperatura. Tras separar la fase orgánica, se extrajo con AcOEt (x4). Las fases orgánicas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se evaporaron los disolventes a presión reducida. El crudo obtenido se purificó en columna cromatográfica de gel de sílice (DCM), dando lugar a 48 mg del bromuro 3-*trans*, 4-*cis* dibromado **125** [74% (78%)] y 2 mg de producto de partida recuperado. *tert*-Butil alil-3-*trans*,4-*cis*-dibromociclohexilcarbamato **125**: Aceite incoloro; IR (entre cristales)  $\nu$  3080, 2976, 1694, 1407, 1366, 1175  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5.91-5.74 (m, 1H, H2'), 5.24-5.07 (m, 2H, 2xH3'), 4.71 (m,  $W_{1/2} \approx 9$  Hz,  $W = 18.0$  Hz, 1H, H3\*), 4.60 (m,  $W_{1/2} \approx 9$  Hz,  $W_t = 16.5$  Hz, 1H, H4\*), 4.55 (s ancho, 1H, H1), 3.82 (s ancho, 2xH1'), 2.67 (s ancho, 1H, H5<sub>ec</sub>), 2.58 (t,  $J = 14.1$  Hz, 1H, H2<sub>ec</sub>), 2.16 (s ancho, H6<sub>ec</sub>), 2.10-1.98 (m, 2H, H2<sub>ax</sub>, H5<sub>ax</sub>), 1.66 (dm,  $J = 13.0$  Hz, 1H, H6<sub>ax</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  155.2 (NCOO), 135.7 (ancho, C2'), 116.0 (ancho, C3'), 79.9 (C-O), 53.0 (C3\*), 52.1 (C4\*), 51.1, 49.7 (C1, ambos invertómeros), 47.4, 46.3 (C1'), 32.7 (C5), 28.6 [C2, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 24.9 (C6); EM (ES)  $m/z$   $[\text{M}+23]^+$  417.9/419.9/421.9. Microanálisis: Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{NO}_2$ : C, 42.34; H, 5.84; N, 3.53. Experimental: C, 42.19; H, 6.09; N, 3.75.

### V.B.3. Otros intentos de activación del doble enlace

#### Epoxidación de la trifluoroacetamida **77**

A una disolución a 0° C de la trifluoroacetamida insaturada **77** (203 mg, 1.05 mmoles.) en DCM anh. bajo argón, se añadió en pequeñas porciones mCPBA (364 mg, 1.62 mmoles, 1.54 equiv). Tras la adición se dejó reaccionar a t.a. durante 15 h. Pasado este tiempo, se filtró la suspensión y el filtrado se lavó con DCM frío. La fase acuosa se lavó con disol. ac. de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  al 10% y seguidamente con sucesivas fracciones de disol. ac. de  $\text{NaHCO}_3$  al 10% y disol. sat. ac. de NaCl. Las fases acuosas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y filtraron. Una vez evaporado el disolvente, el crudo resultante (202 mg) se purificó por columna cromatográfica de gel de sílice (ciclohexano:AcOEt al 25%). Se obtuvo 5 mg (2.3%) del producto *trans* **133** y 124 mg del epóxido *cis* **134** (56.4%). 2,2,2-trifluoro-N-7-*trans*-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-ilacetamida (**133**) [de datos idénticos al obtenido en condiciones diferentes por otros autores: Kapferer, P.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta*, **2004**, 87, 2764] Aceite incoloro;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  6.06 (s ancho, 1H, NH), 4.08-3.99 (m,  $W_{\text{total}} \approx 44$  Hz, 1H, H1), 3.27-3.24 (m,  $W_{\text{total}} \approx 18$  Hz, 1H, H3), 3.21-3.18 (m,  $W_{\text{total}} \approx 44$  Hz, 1H, H4), 2.47 (ddm,  $J = 5.0, 14.7$  Hz, 1H, H2<sub>ec</sub>), 2.14-2.02 (m, 2H, 2xH5), 1.80-1.72 (m, 2H, H2<sub>ax</sub>, H6A), 1.43-1.33 (m, 1H, H6B);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  156.7 (resto de señales oculta por el ruido,  $\text{NCOCF}_3$ ), 115.8 (c,  $^1J_{\text{C-F}} = 288.4$  Hz,  $\text{NCOCF}_3$ ), 52.1 (C3), 50.9 (C4), 43.8 (C1), 31.0 (C2), 25.8 (C6), 22.1 (C5); EM (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  210.1,  $[\text{M}+23]^+$  232.1. 2,2,2-trifluoro-N-7-*cis*-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-ilacetamida (**134**): Sólido blanco, PF 99-101 °C; IR (KBr)  $\nu$  3295, 2948, 1697, 1562, 1182  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.35-7.15 (m, 1H, NH), 4.16-4.04 (m,  $W_{\text{total}} \approx 38$  Hz, 1H, H1), 3.24 (s,  $W_{\text{total}} \approx 19$  Hz, 2H, H3, H4), 2.19 (dm,  $J = 15.3$  Hz, 1H, H2A), 2.12-1.95 (m, 3H, 2xH5, H2B), 1.70-1.60 (m, 1H, H6<sub>ax</sub>), 1.53-1.43 (m, 1H, H6<sub>ec</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  156.4 (c,  $^2J_{\text{C-F}} = 36.8$   $\text{NCOCF}_3$ ), 115.9 (c,  $^1J_{\text{C-F}} = 288.0$  Hz,  $\text{NCOCF}_3$ ), 52.1, 52.0 (C3, C4), 43.7 (C1), 29.3 (C2), 23.9 (C6), 20.7 (C5); EM (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  210.1,  $[\text{M}+23]^+$  232.1. Microanálisis. Teórico para  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_2$ : C, 45.94; H, 4.82; N, 6.70. Experimental: C, 46.12; H, 4.81; N, 6.92.

#### Reacción del epóxido **134** en condiciones de ciclación intramolecular con NaH/DMF

A una disolución del epóxido *cis* **134** (103 mg, 0.49 mmoles) en DMF anh., bajo argón y a 0° C se añadió NaH al 60% (24.2 mg, 0.604 mmoles, 1.23 equiv) en porciones pequeñas. Tras 1 h a esta temperatura se dejó reaccionar a t.a. durante 3 h, momento en que se añadió 25.3 mg (0.63 mmoles, 1.28 mmoles). Tras 21 h de agitación a t.a. sin que

hubiera evidencia de reacción por CCF, se calentó la mezcla a 100-110° C durante 46 h, momento en que se adicionó H<sub>2</sub>O dest. para eliminar el exceso de base, y se evaporaron los disolventes a presión reducida. El crudo resultante (175 mg) se sometió directamente, tras secado a vacío, a las condiciones típicas de acetilación, por adición de 2 mL de piridina y 2 mL de Ac<sub>2</sub>O. Tras dejar reaccionar a t.a. durante 43 h, se evaporaron los disolventes a presión reducida, eliminando trazas de los mismos por codestilación con diversas fracciones de tolueno. El crudo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (H: AcOEt 3:1), obteniéndose una pequeña fracción de producto de partida (12 mg), pero ninguna fracción que mostrara datos espectroscópicos típicos del esqueleto azanorbornánico.

#### *Carboaminación de la sulfonamida 81*

a) *Utilización de triflato de cobre (II)*. A una disolución de Cu(OTf)<sub>2</sub> (22.2 mg, 0.061 mmol, 0.34 equiv con respecto al sustrato) en tolueno anhidro (purificador) (0.8 mL) se añadió 8.5 mg de 2,2'-bipiridina (0.05 mmol, 0.3 equiv) y se agitó durante unos minutos antes de añadir K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (26.2 mg, 0.190 mmol, 1.0 equiv) presecada en estufa durante varios días, y MnO<sub>2</sub> (48.2 mg, 0.554 mmol, 3.0 equiv). Se adicionó entonces, disuelto en 1 mL de tolueno, la sulfonilamida insaturada **81** (45.8 mg, 0.182 mmol). Se argonizó la mezcla resultante durante 15 minutos de calentar a 120 °C durante 30 h. El análisis de crudo resultante se analizó por <sup>1</sup>H-RMN, observándose recuperación de producto de partida. b) *Utilización de acetato de cobre (II)*. A una disolución de sulfonilamida insaturada de partida **81** (53 mg, 0.211 mmol) en DMF anhidra (purificador) (2.6 mL, 0.08 M) se añadió Cu(OAc)<sub>2</sub> (122 mg, 0.67 mmol, 3.2 equiv) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (77.1 mg, 0.237 mmol, 1. equiv). Se burbujeó entonces argón durante 15 min, se aseguró el cierre roscado y se calentó a 120 °C durante 30 h. Pasado este tiempo se evaporó el disolvente a presión reducida, y el crudo resultante se analizó por <sup>1</sup>H-RMN, observándose únicamente la presencia del producto de partida.

### **V.C. Ciclación de los precursores bromados**

#### ***V.C.1. Sustitución nucleófila intramolecular de los derivados 1,4-trans dibromados***

##### Procedimiento General:

A una disolución vigorosamente agitada del dibromuro correspondiente en DMF anh. (0.097 M) a 0° C y bajo argón, se añadió en porciones el hidruro sódico al 60% (1.2-1.5 equiv). La mezcla se dejó evolucionar durante 1-2 h. a 0 °C y 1.5 h a t. a., añadiéndose más NaH si es necesario, hasta observarse desaparición del producto de partida. Se añadió entonces agua destilada a la mezcla de reacción, enfriando con un baño de agua. Se extrajo con éter (x3), lavándose a continuación la fase acuosa con agua destilada ó disol. ac. sat. de NaCl (mínimo volumen, extracción de la dimetilformamida, x5). Las fases etéreas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Tras evaporar el disolvente, se columna el residuo resultante por cromatografía en gel de sílice, usando como eluyente mezclas hexano:éter etílico y/ó hexano:acetato.

##### *Ciclación intramolecular del 3-cis,4-trans-dibromoderivado 100*

A una disolución a 0 °C y bajo argón del isómero 1,4-trans **100** (304 mg, 0.85 mmoles) en DMF anh. (9 mL, 0.095 M) se añadió NaH al 60 % (52 mg, 1.30 mmoles, 1.53 equiv). Tras 1 h. se quitó el baño a 0°C y se dejó reaccionar a t.a. durante 1h.. Pasado este tiempo se añadió 69 mg más de NaH (1.72 mmoles, 2.0 equiv). Tras 5 h más de reacción a t.a. se enfrió el matraz de reacción en un baño de agua y se añadió H<sub>2</sub>O dest., extrayendo entonces la fase acuosa con éter (x4). Las fases orgánicas se lavaron con H<sub>2</sub>O dest (x5, mínimo volumen), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se evaporó el disolvente. El crudo obtenido se purificó por columna cromatográfica en gel de sílice (15% H:Éter → AcOEt), dando lugar a 122 mg (52%) del producto ciclado esperado **137**, 30 mg del

carbamato cíclico **138** (25%). 2-exo-Bromo-7-[(*t*-butoxi)carbonil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano **137**:  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  4.38, 4.31 (2 s anchos, 2H, H1, H4), 3.99 (dd,  $J$ = 3.4, 7.4 Hz, 1H, H2), 2.28 (dm,  $J$ = 13.8 Hz, 1H, H3<sub>exo</sub>), 2.18 (dd,  $J$ = 7.4, 13.9 Hz, 1H, H3<sub>endo</sub>), 1.96-1.77 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.47 (s, 9H, *t*-Bu), 1.44-1.23 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  155.0, 79.9 (C-O), 63.9, 55.7 (ancho, C1, C4), 49.7 (ancho, C2), 43.6 (C3), 28.3 (*t*-Bu, C5, C6), idéntico al producto previamente descrito [Kapferer, P.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta*, **2004**, 87, 2764]. 3a,4,5,7a-Tetrahidro-2-(3H)-benzooxazolona **138**: [ $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  6.19-6.13 (m, 2H, NH, H6), 5.84-5.80 (m, 1H, H7), 4.92-4.89 (m, 1H, H7a), 4.02-3.95 (dt,  $J$ = 4.0, 7.6 Hz, 1H, H3a), 2.27-2.20 (m, 1H, H5), 2.03-1.82 (m, 2 H, H5', H4), 1.75-1.63 (m, 1H, H4');  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  160.4 (NHCOO), 134.3 (C6), 122.6 (C7), 72.4 (CHO, C7a), 51.1 (CHN, C3a), 25.6 ( $\text{CH}_2$ , C4), 20.7 ( $\text{CH}_2$ , C5), idéntico al previamente descrito [Bayer, A.; Hansen, L. K.; Gautun, O. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 2407].

#### Ciclación intramolecular del 3-cis,4-trans-dibromoderivado **98**

Siguiendo el procedimiento general para la ciclación, a una disolución a 0°C y bajo argón del bromuro 1,4-*trans* **98** (341 mg, 1.08 mmoles) en DMF anh (22 mL, 0.05 M) se añadió 55 mg (1.37 mmoles, 1.26 equiv) en porciones espaciadas. El baño de hielo-agua se quitó 1 h. después de la adición, y se dejó entonces reaccionar durante 25 h a t.a., momento en el que se aisló el crudo de reacción según el procedimiento general. El crudo se purificó en columna cromatográfica en gel de sílice (15% H:AcOEt) para dar 197 mg (78%) del producto ciclado **140**, recuperándose 10 mg del producto de partida (rendimiento en producto ciclado sin tener en cuenta esta masa: 80%). 2-exo-Bromo-7-[(*metoxi*)carbonil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano **140**: aceite, IR (entre cristales): 2953, 1707, 1447, 1369, 1319, 1235, 1190, 1158, 1101  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  4.46 (d,  $J$ = 4.0 Hz, 1H, H1), 4.40 (t,  $J$ = 4.5 Hz, 1H, H4), 4.01 (dd,  $J$ =7.4, 4.5 Hz, 1H, H1), 3.72 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.31 (dm,  $J$ =14.0 Hz, H3<sub>exo</sub>), 2.21 (dd,  $J$ =14.0, 7.4 Hz, 1H, H3<sub>endo</sub>), 1.90 (tdd,  $J$ =12.1, 5.2, 3.7 Hz, 1H, H6<sub>exo</sub>), 1.83-1.68 (m, 1H, H5<sub>exo</sub>), 1.51-1.40 (m, 1H, H6<sub>endo</sub>), 1.39-1.28 (m, 1H, H5<sub>endo</sub>) ppm;  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  156.2 (NHCOO), 64.2 (CH-N, C1), 56.2 (CH-N, C4), 52.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 49.4 (CH-Br, C2), 43.7 ( $\text{CH}_2$ , C3), 28.4 (2x $\text{CH}_2$ , C5, C6) ppm; EM (ES):  $[\text{M}+1]^+$  234.1,  $[\text{M}+23]^+$  256.0,  $[2\text{M}+23]^+$  491.0  $m/z$ , señales con la distribución isotópica típica de un átomo de bromo. Análisis Elemental: Calculado para  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$  (233.01 g/mol): C. 41.05; H. 5.17; N. 5.98; Experimental: C 40.89; H, 5.12; N, 5.75.

#### Ciclación intramolecular del 3-cis,4-trans-dibromoderivado **102**

Siguiendo el procedimiento general para la ciclación, se añadió a una disolución a 0°C y bajo argón del bromuro 1,4-*trans* **102** (385 mg, 0.985 mmoles) en DMF anh. 55 mg de NaH (1.38 mmoles, 1.40 equiv). A las 31h de la primera adición, y al no haberse completado la reacción, se añadió 22.8 mg más de NaH (0.57 mmoles, 0.56 equiv). Tras 18 h más de reacción se aísla el crudo según el procedimiento general. Se obtuvo 278 mg de crudo, que se columna sobre gel de sílice usando como eluyente DCM dando lugar a 220 mg (72%) del producto ciclado **141**. 2-Bromo-7-(benziloxycarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano **141**: sólido blanco, PF 50-53 °C; IR (KBr)  $\nu$  3436, 3032, 2955, 1690, 1434, 1318, 1158, 1103  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.41-7.28 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.16 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.52 (s ancho, 1H, CH-N, H1)\*, 4.40 (s ancho, 1H, CHN, H4)\*, 4.02 (dd,  $J$ =7.3, 3.3 Hz, 1H, H2), 2.33 (dm,  $J$ = 13.8 Hz, 1H, H3<sub>exo</sub>), 2.22 (dd,  $J$ = 13.8, 7.3 Hz, 1H, H3<sub>endo</sub>), 1.99-1.83 (m, 1H, H6), 1.83-1.66 (m, 1H, H5), 1.50-1.41 (m, 1H, H6'), 1.39-1.28 (m, 1H, H5');  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  155.5 (NHCOOCH<sub>2</sub>Ph), 136.7 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ , *Cipso*), 128.6 (2xCH,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.2 (CH,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.1 (2xCH,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 67.2 (NHCOOCH<sub>2</sub>Ph), 64.2 (C1), 56.2 (C4), 49.7 (ancho, C2), 43.5

(ancho, C3), 28.3 (ancho, 2C, C5, C6); EM (ES)  $m/z$   $[M+1]^+$  309.9/311.9,  $[M+23]^+$  331.9/333.9. Análisis Elemental: Calculado para  $C_{14}H_{16}BrNO_2$ : C, 54.21; H, 5.20; N, 4.52. Experimental: C, 54.05; H, 5.08; N, 4.64.

*Ciclación intramolecular del 3-cis,4-trans-dibromoderivado 104*

En un matraz a t.a. se disolvió el isómero 1,4-*trans* **104** (263.2 mg, 0.617 mmoles) en 13 mL de DMF anhidra (0.049 M). Se enfrió a 0°C en un baño de hielo-agua y se añadió, tras esperar unos minutos, NaH al 60% (51.9 mg, 1.30 mmoles, 2.1 equiv) en porciones espaciadas. Se dejó el baño de hielo-agua 1 h tras la adición. Pasadas 27 h se añadió agua enfriando el matraz de reacción al mismo tiempo en un baño de agua. Se extrajo la mezcla con éter, y las fases etéreas se lavaron con pequeños volúmenes de agua (x2) y se secaron seguidamente con  $Na_2SO_4$ . El crudo se purificó por columna cromatográfica en gel de sílice (25% H:A.), obteniéndose 133.4 mg (63%) del producto de ciclación **141**. (6-cloro-3-piridinil)metil 2-bromo-7-azabicyclo [2.2.1]heptano-7-carboxilato **141**: aceite incoloro; IR (entre cristales): 2953, 1709, 1461, 1315, 1097  $cm^{-1}$ ;  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 125 MHz):  $\delta$  154.6 (NHCOO), 151.2 (C3'), 149.4 (CH, C2'), 138.9 (CH, C4'), 131.2 (C6'), 124.2 (CH, C5'), 64.1 (CH puente, C1), 63.6 (CH<sub>2</sub>-O), 56.1 (CH-puente, C4), 49.6 (CH-Br, C2), 43.3 (CH<sub>2</sub>, C3), 28.3 (CH<sub>2</sub>, C6), 28.1 (CH<sub>2</sub>, C5) ppm.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8.42 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H, H2'), 7.71 (dd,  $J$  = 2.4 y 8.2 Hz, 1H, H4'), 7.33 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, H5'), 5.14 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-O), 4.48 (d,  $J$  = 3.33 Hz, CH-N puente, H1), 4.42 (s, CH-N puente, H4), 4.02 (dd,  $J$  = 3.5 y 7.1 Hz, 1H, H2, CH-Br), 2.35-2.15 (m, 2H, H3), 2.0-1.8 (m, 1H, H5<sub>exo</sub>), 1.8-1.6 (m, 1H, H6<sub>exo</sub>), 1.5-1.4 (m, 1H, H5<sub>endo</sub>), 1.4-1.3 (m, 1H, H6<sub>endo</sub>) ppm. EM (ES): 265.0  $[M-79]$ , 345.0/347.0  $[M+1]^+$ , 367.0/368.9  $[M+23]^+$   $m/z$ . Análisis elemental: Calculado para  $C_{13}H_{14}BrClN_2O_2$  (343.99 g/mol): C, 45.18; H, 4.08; N, 8.11. Experimental: C, 45.40; H, 4.08; N, 8.34.

*Ciclación intramolecular del 3-cis,4-trans-dibromoderivado 106*

Siguiendo el procedimiento general para la heterociclación se hizo reaccionar el dibromoderivado 1,4-*trans* **106** (108 mg, 0.32 mmol) en DMF (6.5 mL) con NaH (14 mg, 0.36 mmol). Tras 1 h a 0 °C, y 20 h a t.a., se adicionó más NaH (7.8 mg, 1.72 mmol, 2.0 equiv). Pasadas 5 h, el producto de partida había desaparecido (CCF), y se aisló el crudo de la reacción, que se purificó en columna cromatográfica (hexano: Et<sub>2</sub>O, 15% → AcOEt), dando lugar al producto cíclico **142** (48 mg, 58%). 2-exo-Bromo-7-(aliloxycarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (**142**): aceite; IR (entre cristales)  $\nu$  3015, 2950, 1707, 1441, 1312, 1091  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$  5.99-5.89 (m, 1H, H2'), 5.32 (dm,  $J$  = 17.2 Hz, 1H, H3'<sub>cis</sub>), 5.21 (dm,  $J$  = 10.4 Hz, 1H, H3'<sub>trans</sub>), 4.60 (dm,  $J$  = 5.6 Hz, 2H, 2xH1'), 4.48 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1H, H1), 4.43-4.38 (m, 1H, H4), 4.01 (dd,  $J$  = 7.4, 3.0 Hz, 1H, H2), 2.30 (dm,  $J$  = 13.9 Hz, 1H, H3<sub>exo</sub>), 2.21 (dd,  $J$  = 14.0, 7.5 Hz, 1H, H3<sub>endo</sub>), 1.94-1.85 (m, 1H, H6<sub>exo</sub>), 1.81-1.70 (m, 1H, H5<sub>exo</sub>), 1.48-1.41 (m, 1H, H6<sub>endo</sub>), 1.38-1.30 (m, 1H, H5<sub>endo</sub>);  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 125 MHz)  $\delta$  155.3 (NHCO<sub>2</sub>), 133.0 (C2'), 117.6 (C3'), 66.0 (C1'), 64.1 (C1), 56.1 (C4), 49.4 (C2), 43.5 (C3), 28.2 (2 C, C5, C6); EM (ES)  $m/z$   $[M+1]^+$  260.0/262.0,  $[M+23]^+$  282.0/284.0,  $[2M+23]^+$  541.0/543.0/545.0. Análisis Elemental: Calculado para  $C_{10}H_{14}BrNO_2$ : C, 46.17; H, 5.42; N, 5.38. Experimental: C, 46.35; H, 5.31; N, 5.24.

*Ciclación intramolecular del 3-cis,4-trans-dibromoderivado 108*

Siguiendo el procedimiento general para la ciclación, a una disolución a 0°C y bajo argón del bromuro 1,4-*trans* **108** (30 mg, 0.09 mmoles) en DMF anh (0.9 mL, 0.1 M) se añadió 4.3 mg (0.11 mmoles, 1.2 equiv) y se dejó reaccionar durante 4.5h a t.a., momento en el que se aisló el crudo de reacción según el procedimiento general. El crudo se purificó en columna cromatográfica en gel de sílice (15% H: AcOEt) para dar 12.6 mg (42%) de la oxazolidinona **143**. 3-cis-4-trans-dibromociclohexil-4-metilenoxazolidin-2-ona **143**: aceite, IR (entre cristales): 3150, 2953, 1740, 1662, 1377,



1235, 682  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4.82 (t,  $J$ = 2.3 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.24 (m, 1H, =CHA), 4.15 (dt,  $J$ = 3.4, 2.1 Hz, 1H, =CHB), 4.06-4.01 (m, 2H, H3, H4), 3.65 (tt,  $J$ = 12.4, 3.9 Hz, 1H, H1), 2.79 (dt,  $J$ = 13.1, 12.2 Hz, 1H,  $\text{H}_{2\text{ax}}$ ), 2.60 (dc,  $J$ =13.9, 3.7 Hz, 1H,  $\text{H}_{5\text{ec}}$ ), 2.50 (dtd,  $J$ = 13.1, 3.9, 2.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{2\text{ec}}$ ), 2.35 (dtd,  $J$ =12.5, 13.3, 3.7 Hz, 1H,  $\text{H}_{6\text{ax}}$ ), 2.04-1.90 (m, 1H,  $\text{H}_{5\text{ax}}$ ), 1.82 (dm,  $J$ =13.2 Hz, 1H,  $\text{H}_{6\text{ec}}$ ) ppm;  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  156.2 ( $\text{NHCOO}$ ), 140.2 ( $\text{C=}$ ), 81.3 ( $=\text{CH}_2$ ), 66.9 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 55.0, 53.9 ( $2\times\text{CH-Br}$ , C3, C4), 51.4 ( $\text{CH-N}$ , C1), 39.3 ( $\text{CH}_2$ , C2), 36.4 ( $\text{CH}_2$ , C5), 28.1 ( $\text{CH}_2$ , C6) ppm. EM (ES):  $[\text{M}+1]^+$  337.9/339.9/341.9,  $[\text{M}+23]^+$  359.9/361.9/363.7,  $[\text{2M}+23]^+$  698.7/700.7/702.8  $m/z$ . Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{NO}_2$  (339.02 g/mol): C, 35.43; H, 3.86; N, 4.13; Br, 47.14. Experimental: C, 35.54; H, 3.90; N, 3.97; Br, 46.69. La oxazolidinona **143** isomerizó lentamente a la 3-[3-cis,4-trans-dibromociclohexil]-4-metiloxazol-2(3H)-ona **149**: aceite, IR (entre cristales)  $\nu$  2926, 2342, 2360, 1738, 1444  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6.54 (c  $J$ = 1.6 Hz, 1H,  $\text{H}_{5'}$ ), 4.06-4.01 (m, 2H, H3, H4), 3.66 (tt,  $J$ = 12.4, 4.0 Hz, 1H, H1), 2.90-2.80 (m, 1H,  $\text{H}_{2\text{ax}}$ ), 2.61 (dm,  $J$ =14.0 Hz, 1H,  $\text{H}_{5\text{ec}}$ ), 2.55-2.49 (dm,  $J$ = 13.1 Hz, 1H,  $\text{H}_{2\text{ec}}$ ), 2.47-2.34 (m, 1H,  $\text{H}_{6\text{ax}}$ ), 2.02 (d,  $J$ =1.6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.00-1.90 (m, 1H,  $\text{H}_{5\text{ax}}$ ), 1.84 (dm,  $J$ =13.3 Hz, 1H,  $\text{H}_{6\text{ec}}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  155.1 ( $\text{NCO}_2$ ), 124.0 ( $\text{C}_{5'}$ ), 123.4 ( $\text{C}_{4'}$ ), 54.7 ( $\text{C}_{3'}$ ), 53.6 ( $\text{C}_{4'}$ ), 52.0 (C1), 40.8 (C2), 36.4 (C5), 29.6 (C6), 9.7 ( $\text{CH}_3$ ); EM (ES)  $m/z$  255.9/257.9/259.9,  $[\text{M}+1]^+$  337.6/339.6/341.9,  $[\text{M}+23]^+$  359.9/361.6/363.6,  $[\text{2M}+23]^+$  696.5/698.5/700.5/702.5/704.7. Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{NO}_2$ : C, 35.43; H, 3.86; N, 4.13. Experimental: C, 35.18; H, 3.89; N, 3.94.

#### Ciclación intramolecular del 3-cis,4-trans-dibromoderivado **110**

Siguiendo el procedimiento general para la ciclación, se añadió en porciones espaciadas en el tiempo 629 mg de NaH (15.72 mmoles, 1.20 equiv) a una disolución a 0 °C y bajo argón del bromuro 1,4-trans **110** (4.61 g, 13.06 equiv) en DMF anh. Pasadas 2 h de la adición, se quitó el baño de hielo-agua, y se dejó reaccionar a t.a. Tras 22 h de reacción a t.a. se procesó la reacción siguiendo el procedimiento general. Tras columna cromatográfica en gel de sílice utilizando una mezcla de elución Hex: AcOEt al 20%, se obtuvieron 2.86 g (81%) del producto cíclico **144**. 2-exo-Bromo-7-(trifluoroacetil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano **144**: sólido blanco, PF 45-48 °C; IR (KBr)  $\nu$  2961, 1690, 1475, 1244, 1191, 1150  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4.92 (d,  $J$ = 5.6 Hz, 1H, H1), 4.86-4.83 (m, 1H, H4), 4.13-4.05 (m, 1H, H2), 2.33-2.29 (m, 2H,  $\text{H}_{2\text{H3}}$ ), 2.06-1.93 (m, 1H,  $\text{H}_{6\text{exo}}$ ), 1.91-1.79 (m, 1H,  $\text{H}_{5\text{exo}}$ ), 1.69-1.43 (m, 2H,  $\text{H}_{5\text{endo}}$ ,  $\text{H}_{6\text{endo}}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  153.7 (c,  $^2J_{\text{C-F}}$ = 37.2 Hz,  $\text{NCOCF}_3$ ), 116.6 (c,  $^1J_{\text{C-F}}$ = 288.2 Hz,  $\text{NCOCF}_3$ ), 63.0 (C1), 55.3 (C4), 48.0 (C2), 42.4 (C3), 27.3 (C5), 26.6 (C6); EM (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  272.0/274.0,  $[\text{M}+23]^+$  294.0/296.0,  $[\text{2M}+23]^+$  565.0/567.0/569.0. Análisis Elemental: Calculado para  $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrF}_3\text{NO}$ : C, 35.32; H, 3.33; N, 5.15. Experimental: C, 35.39; H, 3.41; N, 5.12.

#### Ciclación intramolecular del 3-cis,4-trans-dibromoderivado **112**

A una disolución del dibromuro de partida **112** (109 mg, 0.36 mmol) en DMF anh. se añadió, bajo argón y a 0 °C, NaH al 60% (16 mg, 0.4 mmol, 1.1 equiv). Tras 40 min, se retiró el baño de hielo-agua y se agitó a t.a. durante 19 h, añadiéndose entonces 8.0 mg más de NaH (0.2 mmol, 0.55 equiv). Se agitó entonces 24 h más a t.a., tras lo cual se enfrió en un baño de agua y se adicionó agua destilada. La mezcla se extrajo con éter (x4), y las fases etéreas se lavaron con pequeños volúmenes de una disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El crudo obtenido tras filtrar y evaporar el disolvente se purificó por columna cromatográfica en gel de sílice (1%  $\rightarrow$  2% DCM:MeOH), dando lugar a 34.3 mg (43%) del producto de ciclación esperado **145**. 7-acetil-2-exo-bromo-7-azabicyclo[2.2.1]heptano **145**: Sólido blanco, PF 64-6 °C, IR (KBr)  $\nu$  2952, 1643, 1449, 1419  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4.79 (d,  $J$ = 5.6

Hz, 1H, H1) (inv. min.), 4.72 (t,  $J=4.6$  Hz, 1H, H4) (inv. may.), 4.27 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H, H1) (inv. may.), 4.21 (t,  $J=4.2$  Hz, 1H, H4) (inv. min.), 4.07 (dd,  $J=3.6, 6.8$  Hz, 1H, H2) (inv. may.), 4.03 (dd,  $J=3.8, 6.6$  Hz, 1H, H2) (inv. min.), 2.31-2.26 (m, 2H, H3) (inv. min.), 2.23-2.17 (m, 2H, H3) (inv. may.), 2.11 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>) (inv. may.), 2.07 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>) (inv. min.), 1.96-1.83 (m, H6<sub>exo</sub>, ambos invertómeros), 1.78-1.65 (m, 1H, H5<sub>exo</sub>, ambos invertómeros), 1.56-1.47 (m, 1H, H6<sub>endo</sub>, inv. may.), 1.45-1.39 (m, H6<sub>endo</sub>, H5<sub>endo</sub>, inv. min.), 1.35-1.27 (m, 1H, H5<sub>endo</sub>, inv. may.); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  167.7 (NCOCH<sub>3</sub>), 64.7 (C1, inv. may.), 61.1 (C1, inv. min.), 56.7 (C4, inv. min.), 53.0 (C4, inv. may.), 50.4 (C2, inv. may.), 48.2 (C2, inv. min.), 44.5 (C3, inv. min.), 42.8 (C3, inv. may.), 29.5 (C6, inv. min.), 28.9 (C6, inv. may.), 27.7 (C5, inv. may.), 27.0 (C5, inv. min.), 21.7 (inv. may.), 21.5 (inv. may.) (COCH<sub>3</sub>); EM (ES)  $m/z$  [M+1]<sup>+</sup> 218.1/220.1, [M+23]<sup>+</sup> 240.1/242.1. Análisis Elemental: Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>BrNO: C, 44.06; H, 5.55; N, 6.42. Experimental: C, 43.78; H, 5.40; N, 6.33.

*Ciclación intramolecular del 3-cis,4-trans-dibromoderivado 114.*

A una disolución del isómero 1,4-*trans* **114** (50 mg, 0.16 mmol) en DMF anh. (2 mL, 0.09 M) se añadió a 0 °C NaH al 60% (8 mg, 0.20 mmol, 1.2 equiv) y se dejó reaccionar a t.a. durante 14 h. Se adicionó entonces más NaH (4 mg, 0.09 mmol, 0.6 equiv). Pasadas 7 h más de reacción a t.a. se añadió agua destilada mientras el matraz era enfriado en un baño de agua fría. La mezcla se extrajo con éter (x4), y las fases orgánicas se lavaron con pequeñas porciones de NaCl, disol. sat. ac. Las fases etéreas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y una vez eliminado el disolvente por destilación a presión reducida, se purificó el residuo obtenido en columna cromatográfica de gel de sílice (0.5% DCM :MeOH). Se obtuvieron así 19 mg (52%) del producto ciclado esperado **146**. 7-Aciloil-2-exo-bromo-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (**146**): aceite incoloro; IR (entre cristales)  $\nu$  2951, 1651, 1614, 1437 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  6.46 (dd,  $J=9.8, 16.9$  Hz, 1H, H2'), 6.39 (d ancho,  $J=16.6$  Hz, 1H, H3'<sub>cis</sub>), 5.72 (d ancho,  $J=10.0$  Hz, 1H, H3'<sub>trans</sub>), 4.90 (s ancho, H1, inv. min.), 4.82 (s con multiplicidad, H4, inv. may.), 4.44 (d,  $J=4.6$  Hz, H1, inv. may.), 4.40 (s ancho, H4, inv. min.), 4.14-4.07 (m, H2, inv. may.), 4.04 (s ancho, H2, inv. min.), 2.38-2.19 (m, 2H, 2xH3), 1.98-1.88 (m, 1H, H6<sub>exo</sub>), 1.85-1.66 (m, 1H, H5<sub>exo</sub>), 1.61-1.33 (m, 2H, H5<sub>endo</sub>, H6<sub>endo</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  163.8 (NCO, C1'), 128.6 (C2'), 127.9 (C3'), 64.3, 61.5 (C1), 56.3, 53.6 (C4), 50.2, 47.8 (C2), 44.6, 42.7 (C3), 29.8, 29.1 (C6), 27.5, 26.8 (C5); EM (ES)  $m/z$  [M+1]<sup>+</sup> 230.1/232.1, [M+23]<sup>+</sup> 252.1/254.1, [2M+23]<sup>+</sup> 481.0/483.0/485.0. Análisis Elemental: Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>BrNO: C, 46.98; H, 5.26; N, 6.09. Experimental: C, 46.79; H, 5.31; N, 6.32.

*Ciclación intramolecular del 3-cis,4-trans-dibromoderivado 116*

A una disolución del isómero 1,4-*trans* **116** (117 mg, 0.30 mmol) en DMF anh. (3 mL, 0.1 M) bajo argón y a 0 °C se añadió NaH al 60% (15 mg, 0.38 mmol, 1.27 equiv) y se dejó agitar a t.a. durante 24 h. Pasado este tiempo se enfrió la disolución en un baño de agua fría y se añadió H<sub>2</sub>O dest. La disolución resultante se extrajo con éter (x4), y las fases orgánicas se lavaron con pequeños volúmenes de NaCl, disol. ac. sat. Tras secado de las fases orgánicas sobre MgSO<sub>4</sub> y filtración y evaporación del disolvente, el crudo obtenido se purificó en columna cromatográfica de gel de sílice (1% DCM: MeOH) dando lugar a 76 mg (81%) del producto de ciclación **147**. 2-exo-bromo-7-[(2-cloropiridin-3-il)carbonil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano **147**: [asignaciones marcadas con (\*) son intercambiables] sólido blanco, PF 173-176 °C; IR (KBr)  $\nu$  3062, 2950, 1634, 1579, 1459, 1432, 1400 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.47-8.46 (m, H6', inv. min.), 8.44 (dd,  $J=2.0, 4.9$  Hz, H6', inv. may.), 7.94 (dd,  $J=1.9, 7.6$  Hz, H4', inv. may.), 7.76 (dd,  $J=1.8, 7.5$  Hz, H4', inv. min.), 7.32 (dd,  $J=4.8, 7.6$  Hz, 1H, H5'), 5.01 (d,  $J=5.4$  Hz, H1, inv. min.), 4.94 (t,  $J=4.6$  Hz, H4, inv. may.), 4.15-4.09 (m, H2, inv. min.), 4.04 (dd,  $J=3.4, 7.0$  Hz, H2, inv. may.), 3.88 (d,  $J=5.3$  Hz, H1, inv. may.), 3.82

(t,  $J = 4.5$  Hz, H4, inv. min.), 2.44-2.25 (m, 2H, 2xH3), 2.24-2.06 (m, 1H, H6<sub>exo</sub>), 2.06-1.79 (m, 1H, H5<sub>exo</sub>), 1.64-1.35 (m, 2H, H5<sub>endo</sub>, H6<sub>endo</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  162.8 (NCO, inv. may.), 162.6 (NCO, inv. min.), 150.5 (C6'), 147.5 (C2'), 139.2 (C4', inv. may.), 137.4 (C4', inv. min.), 132.5 (C3', inv. min.), 132.1 (C3', inv. may.), 122.7 (C5', inv. min.), 122.5 (C5', inv. may.), 65.4/65.3 (C1, inv. may.), 61.5/61.4 (C1, inv. min.), 57.7 (C4, inv. min.), 53.8/53.7 (C4, inv. may.), 49.9/49.8 (C2, inv. may.), 47.9 (C2, inertómero minoritario), 44.2 (C3, inv. min.), 42.9 (C3, inv. may.), 29.7 (C5\*, inv. min.), 28.6 (C5\*, inv. may.), 28.2 (C6\*, inv. may.), 27.2 (C6\*, inv. min.); EM (ES)  $m/z$  [M+1]<sup>+</sup> 315.0/317.0/319.0, [M+23]<sup>+</sup> 336.9/339.0/341.0. Análisis Elemental: Experimental para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BrClN<sub>2</sub>O: C, 445.67; H, 3.83; N, 8.88. Experimental: C, 45.38; H, 3.79; N, 8.85.

#### Ciclación intramolecular del 3-cis,4-trans-dibromoderivado **118**

A una disolución del bromuro 1,4-*trans* **118** (146 mg, 0.356 mmol) en 3.4 mL (0.097 M) de DMF anhidra (purificador) se añadió 17 mg de NaH (0.42 mmol, 1.2 equiv) a 0 °C. Se retira el baño frío 1 h después, dejando entonces reaccionar a t.a. durante 17 h. Pasado este tiempo, ante la presencia de producto de partida en el análisis por CCF, se añadió 7.3 mg más de NaH (0.182 mmol, 0.51 equiv). Tras 6 h más de reacción a t.a., se añadió agua enfriando con un baño de agua y se extrajo la disolución resultante con éter (x4). Las fases etéreas se lavaron con NaCl, disol. ac. sat. (x4), y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La purificación por columna cromatográfica (gel de sílice, H: AcOEt 15%) del crudo así obtenido permitió recuperar 20.8 mg del producto de partida, así como 81.6 mg [69% (81%)] del producto ciclado **148**. 2-*exo*-Bromo-7-tosil-8-azabicyclo[2.2.1]heptano **148**: sólido blanco, PF 107-109 °C; IR (KBr)  $\nu$  3049, 2958, 1595, 1335, 1155, 1092, 1058 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.89 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, H2', H6'), 7.31 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, H3', H5'), 4.28 (t,  $J = 4.7$  Hz, 1H, H4), 4.24 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H, H1), 3.93 (dd,  $J = 3.1, 7.5$  Hz, 1H, H2), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.27 (dm,  $J = 13.7$  Hz, 1H, H3<sub>exo</sub>), 2.16 (dd,  $J = 7.5, 13.7$  Hz, 1H, H3<sub>endo</sub>), 2.13-2.04 (m, 1H, H6<sub>exo</sub>), 2.03-1.93 (m, 1H, H5<sub>exo</sub>), 1.53-1.45 (m, 1H, H6<sub>endo</sub>), 1.43-1.15 (m, 1H, H5<sub>endo</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  143.8 (C4'), 137.4 (C1'), 129.6 (2xCH, C3', C5'), 127.9 (2xC, C2', C6'), 67.2 (C1), 59.4 (C4), 48.4 (C2), 44.5 (C3), 29.0 (C5), 28.2 (C6), 21.8 (CH<sub>3</sub>); EM (ES)  $m/z$  [M+1]<sup>+</sup> 330.0/332.0, [M+23]<sup>+</sup> 350.0/352.0, [2M+23]<sup>+</sup> 681.0/683.2/685.0. Análisis Elemental: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>2</sub>S: C, 47.28; H, 4.88; N, 4.24; S, 9.71. Experimental: C, 47.31; H, 4.93; N, 4.18; S, 9.60.

#### Hidrólisis del 2-*exo*-bromo-7-azabicyclo[2.2.1]heptano **137** y acetilación.

A una disolución del bromuro **137** (50 mg, 0.18 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. (4 mL), se adicionó TFA (0.27 mL, 3.63 mmoles, 20 equiv). La mezcla se dejó reaccionar a t.a. durante 6h, y se evaporó entonces el disolvente a presión reducida, evitando calentamiento superior a 35 °C. El residuo se disolvió en K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dis. sat. ac. y extraído con CHCl<sub>3</sub> (x3). Las fases orgánicas se secaron sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y los disolventes se evaporaron a T < 35 °C. El crudo resultante [**150**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  4.12 (dd,  $J = 6.9, 2.7$  Hz, 1H, H2), 3.78-3.71 (m, 2H, H1, H4), 2.20 (dd,  $J = 14.4, 6.9$  Hz, 1H, H3<sub>endo</sub>), 2.04 (ddt,  $J = 14.4, 5.2, 2.7$  Hz, 1H, H3<sub>exo</sub>), 1.91 (s ancho, 1H, NH), 1.78 (tdd,  $J = 12.2, 5.2, 3.2$  Hz, 1H), 1.69-1.56 (m, 1H), 1.34-1.13 (m, 2H), datos espectroscópicos idénticos a los descritos en la literatura para 2-*exo*-2-bromo-7-azabicyclo[2.2.1]heptano, Kapferer, P.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta*, **2004**, 87, 2764], se sometió a las condiciones típicas de acetilación [piridina (2 mL), Ac<sub>2</sub>O (2 mL)] durante 17 h. Los reactivos se coevaporaron con tolueno a presión reducida y el crudo resultante fue purificado en columna cromatográfica de gel de sílice [AcOEt:MeOH:NH<sub>3</sub> (6:94:0.3)] dando lugar a 30 mg (76%) de **145**, previamente obtenido en la reacción de ciclación del dibromuro **112**.

*Síntesis del azabicyclohepteno 59.*

A una disolución del bromuro **137** (175 mg, 0.63 mmol) en THF anh. (8 mL, 0.08 M), bajo argón, a t.a., se adicionó *t*-BuOK (84 mg, 0.71 mmol, 1.12 equiv), calentándose a continuación la mezcla a reflujo durante 3.5 h. Se adicionó pasado este tiempo más *t*-BuOK (38 mg, 0.32 mmol, 0.5 equiv), continuándose el reflujo durante 1.5 h más. La mezcla se dejó enfriar a t.a., se adicionó NaCl, disol. sat. ac., y la solución se extrajo con éter etílico (x3). Las fases orgánicas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporó el disolvente. El crudo se purificó en columna cromatográfica de gel de sílice (H: AcOEt, 5%), dando lugar a 7-[(*t*-butoxi)carbonil]-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-eno (**59**) (96 mg, 78%) [<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 6.22 (s, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>), 4.65 (s, 2H, H<sub>1</sub>, H<sub>4</sub>), 1.84 (d, *J*= 9.3 Hz, 2 H), 1.42 [s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.09 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 155.3 (NHCOO), 134.8 (2C, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 79.8 [OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 59.7 (2C, C<sub>1</sub>, C<sub>4</sub>), 28.4 [OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 24.0 (2C, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>)] de datos espectroscópicos idénticos al descrito en la literatura para la misma estructura [Dolci, L.; Dolle, F.; Valette, H.; Vaufrey, F.; Fuseau, C.; Bottlaender, M.; Crouzel, C. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 467].

*Síntesis del azabicyclohepteno 151.*

A una disolución del bromuro **139** (100 mg, 0.43 mmol) en THF anh. (7 mL, 0.06 M), se adicionó *t*-BuOK (68 mg, 0.60 mmol, 1.40 equiv), en pequeñas porciones. La disolución resultante se calentó a reflujo durante 4 h, tras lo cual se adicionó 25 mg más de *t*-BuOK (0.22 mmol, 0.5 equiv). Después de 1h no se pudo detectar producto de partida por CCF; se dejó entonces enfriar la mezcla a t.a., y se añadió NaCl, dis. sat. ac. La disolución acuosa se extrajo con éter (x3), y las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron para dar lugar a 7-carbometoxi-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-eno **151** (80%), de datos espectroscópicos similares [<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 6.23 (s, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>), 4.72 (s, 2H, H<sub>1</sub>, H<sub>4</sub>), 3.63 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.91-1.80, 1.18-1.04 (m, 4, 2H<sub>5</sub>, 2H<sub>6</sub>) <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 156.1 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 134.9 (s ancho, 2 C, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 59.7 (2 C, C<sub>1</sub>, C<sub>4</sub>), 52.6 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 24.0 (2 C, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>)] a los previamente descritos para el mismo producto [Altenbach, H.-J.; Constant, D.; Martin, H.-D.; Mayer, B.; Müller, M.; Vogel, E. *Chem. Ber.* **1991**, 124, 791].

*Hidrólisis de la oxazolidinona 138.*

A una disolución del carbamato ciclado **138** (70 mg, 0.5 mmoles) en 12.5 mL de dioxano (0.04 M) se añadió 1.25 mL de una disolución 2N de LiOH (2.5 mmoles, 5 equiv). Se agitó a t.a. durante 68 h, y seguidamente a 29h a 60 °C y 7 días a reflujo. Pasado este tiempo, se dejó enfriar la muestra, se evaporan los disolventes a presión reducida y el residuo se disolvió en disol. ac. sat. de NaCl, y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron tras filtrar. La purificación por columna cromatográfica en gel de sílice (1% DCM:MeOH → DCM:MeOH:NH<sub>3</sub>, 85:15:4) permitió aislar 18 mg (26%) del producto de partida sin reaccionar y 26 mg (46%; 63% teniendo en cuenta el producto de partida recuperado) del 1,3-aminoalcohol insaturado. 6-Aminociclohex-2-enol **152**: sólido rojo; PF 66-70 °C; IR (KBr) ν 3435, 3026, 2920, 1631, 1462, 1382, 1068, 1000 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 5.88-5.72 (m, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>), 4.02 (s ancho con multiplicidad, 1H, H<sub>1</sub>), 2.97 (dt, *J*=9.3, 3.9 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 2.28 (s ancho, 3H, NH<sub>2</sub>, OH), 2.24-1.96 (m, 2H, 2xH<sub>4</sub>), 1.75-1.55 (m, 2H, 2xH<sub>5</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 130.4, 128.4 (C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 66.0 (C<sub>1</sub>), 50.1 (C<sub>6</sub>), 26.6 (C<sub>5</sub>), 24.0 (C<sub>4</sub>); EM (ES) *m/z* [M+1]<sup>+</sup> 114.1. Análisis Elemental: Calculado para C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO: C, 63.68; H, 9.80; N, 12.38. Experimental: C, 63.51; H, 9.70; N, 12.24.

*Acetilación del aminoalcohol 152.*

Siguiendo las condiciones estándar de acetilación (adición de 2 mL de piridina y 2 mL de Ac<sub>2</sub>O, t.a.) sobre una muestra de 19 mg (0.168 mmoles) del aminoalcohol (83 h) se

obtuvo, tras evaporación de los disolventes codestilando con tolueno y purificación por columna cromatográfica en gel de sílice (1% DCM: MeOH), 24.7 mg (74%) del producto diacetilado **153**. *6-Acetamidociclohex-2-enil acetato 153*: sólido, PF 86-8 °C; IR (KBr)  $\nu$  3440, 3319, 3031, 2908, 1729, 1643, 1541, 1237,  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  5.96 (dt,  $J$ = 10.0, 3.4 Hz, 1H, H3), 5.81 (ddt,  $J$ = 9.8, 4.4, 2.2 Hz, 1H, H2), 5.70 (d ancho,  $J$ = 7.1 Hz, 1H, NH), 5.19-5.15 (m, 1H, H1), 4.28-4.19 (m, 1H, H6), 2.23-2.17 (m, 2H, 2xH4), 2.08 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.99 (s, 3H,  $\text{NHCOCH}_3$ ), 1.80-1.74 (m, 2H, 2xH5);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  170.5 ( $\text{OCOCH}_3$ ), 169.6 ( $\text{NHCOCH}_3$ ), 133.3 (C3), 124.0 (C2), 68.3 (C1), 46.8 (C6), 24.6 (C4), 24.0 (C5), 23.7 ( $\text{NHCOCH}_3$ ), 21.4 ( $\text{OCOCH}_3$ ); EM (ES)  $m/z$   $[\text{M}-59]^+$  138.1,  $[\text{M}+1]^+$  198.1,  $[\text{M}+23]^+$  220.1,  $[\text{2M}+1]^+$  395.2,  $[\text{2M}+23]^+$  417.1. Análisis Elemental: Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ : C, 60.90; H, 7.67; N, 7.10. Experimental: C, 60.75; H, 7.65; N, 7.09.

#### Carbamoilación del aminoalcohol **152**.

A una disolución del aminoalcohol **152** (5.9 mg, 0.05 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. (0.1 mL) se adicionó DMAP (26.4 mg, 0.21 mmol, 4.1 equiv) y cloruro de benciloxicarbonilo (8.2  $\mu\text{L}$ , 0.06 mmol, 1.05 equiv) a 0 °C. Pasados 20 min, se adicionó agua destilada, y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el residuo, tras destilación de los disolventes, se purificó en columna de gel de sílice (1.2%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH), rindiendo *bencil 2-cis-hidroxyciclohex-3-enilcarbamato 154* (1.4 mg, 11%), de datos espectroscópicos [ $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.41-7.29 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.91 (dt,  $J$ =10.0, 3.6 Hz, 1H, H4), 5.82 (ddt,  $J$ =10.0, 4.4, 2.1 Hz, 1H, H3), 5.34 (d ancho,  $J$ = 6.8 Hz, 1H, NH), 5.12 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.14 (s ancho, 1H,  $\text{CHOH}$ , H2), 3.85-3.75 (m, 1H, CHN, H1), 2.21-2.12 (m, 2H, H5), 2.10-1.98 (s ancho, OH), 1.85-1.76 (m, 1H, H6), 1.72-1.58 (m, 1H, H6');  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  156.2 ( $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 136.7 (*Cipso*,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 132.0 (C4), 128.7 (3xCH,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.3 (2xCH,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 127.3 (C3), 66.9 ( $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 65.3 ( $\text{CHOH}$ , C2), 50.8 (CHN, C1), 24.9 ( $\text{CH}_2$ , C5), 23.6 ( $\text{CH}_2$ , C6)] comparables al producto previamente descrito en la literatura [Bayer, A.; Hansen, L. K.; Gautun, O. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2407].

### V.C.2. Sustitución nucleófila intramolecular de los derivados 1,4-cis dibromados

#### Heterociclación del 3-trans,4-cis-dibromoderivado **99**.

A una disolución del dibromuro 1,4-cis **99** (220 mg, 0.62 equiv) se adicionó en una única porción 37.1 mg (0.93 mmol, 1.54 equiv) de NaH, a 0 °C bajo agitación vigorosa. Pasadas 2 h, se dejó reaccionar a t.a., y tras 1 h se añadió 50.8 mg más de NaH (2.06 equiv). La purificación en columna cromatográfica en gel de sílice dió lugar a 37.4 mg (44%) de la oxazolidinona **138** y a una mezcla de productos **95**+**155** {33.8 mg, proporción 1: 3.6, según GC/MS [columna (metilsilicona como fase estacionaria, diámetro interno: 0.2 mm, longitud: 25 m long, anchura: 0.33  $\mu$ ), He como gas transportador, 70-270 °C a 4 °C/min]}. 5-cis-2-Oxa-4-azabicyclo[3.3.1]non-7-en-3-ona (**95**): 24.60 min [EM  $m/z$  139 ( $\text{M}^+$ , 19), 94 (100), 80 (46), 67 (60), 39 (33)], de datos espectroscópicos idénticos a los obtenidos para el producto de reacción del iodocarbamato **93** con LiOH. 8-cis-bromo-2-cis-oxa-4-azabicyclo[3.3.1]nonan-ona **155**: 34.65 min [EM  $m/z$  219, 221 (3, 3), 98 (100), 68 (8), 41 (17)]. Tras cromatografía cuidadosa, se pudo aislar pequeñas cantidades de cada componente de la mezcla: (**155**): sólido blanco; PF 133-5 °C; IR (KBr)  $\nu$  3262, 2953, 1698, 1445, 1268, 1115,  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6.28 (s ancho, 1H, NH), 4.74-4.71 (m,  $W_{1/2}$ = 8.0 Hz, 1H, H1), 4.11 (ddd,  $J$ = 10.0, 8.3, 2.0 Hz, 1H, H8), 3.74-3.71 (m,  $W_{1/2}$ = 10.0 Hz, 1H, H5), 2.31-2.22 (m, 3 H, 2H7, H9), 1.96-1.88 (m, 2H, H9', H6), 1.60-1.74 (m, 1H, H6');  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  154.2 ( $\text{NHCOO}$ , C3), 76.7 ( $\text{CHO}$ , C1), 50.5 ( $\text{CHBr}$ , C8),

44.5 (CHN, C5), 33.2 (C6), 30.3 (C9), 27.9 (C7); EM (ES)  $m/z$   $[M+1]^+$  219.9/221.9,  $[M+23]^+$  241.9/243.9,  $[2M+1]^+$  439.0/441.0/442.9,  $[2M+23]^+$  460.9/462.9/465.0. Análisis Elemental: Calculado para  $C_7H_{10}BrNO_2$ : C, 38.20; H, 4.58; N, 6.36. Experimental: C, 38.09; H, 4.32; N, 6.09.

*Heterociclación del 3-trans,4-cis-dibromoderivado 101.*

A una disolución del dibromuro 1,4-*cis* **101** (203 mg, 0.52 mmoles) en DMF anh. (11 mL, 0.047 M) bajo argón y a 0 °C se añadió NaH al 60% (31 mg, 0.77 mmoles, 1.49 equiv), quitándose el baño 1h después de la adición. Se dejó entonces reaccionar a t.a. durante 72 h, tras lo cual se adicionó de nuevo NaH (31 mg, 0.78 mmol, 1.5 equiv). Tras 24 h. más de reacción a t.a. se añadió, enfriando con un baño de agua,  $H_2O$  dest.. Se extrajo la fase acuosa con éter (x4), y se lavaron las fases orgánicas con disol. sat. ac. de NaCl (x3, mínimo volumen), tras lo cual se secaron sobre  $MgSO_4$ . Tras evaporar el disolvente se obtuvieron 142 mg de un crudo complejo, que se purificó por columna cromatográfica en gel de sílice (H: AcOEt 20%), dando lugar a 27 mg (17%) de la oxazina **156**. El resto de las fracciones se reunieron y se repurificaron en columna cromatográfica usando como eluyente mezclas DCM: MeOH entre 1-5%. Se obtuvo así 15 mg (12%) de bencil 2-*cis*-hidrox ciclohex-3-enilcarbamato **154**, previamente obtenido (*vide supra*). 3-(Benciloxi)-8-*cis*-bromo-2-*cis*-oxa-4-azabicyclo[3.3.1]non-3-eno **156**: sólido blanco, PF 122-4 °C; IR (KBr)  $\nu$  3026, 2938, 1685, 1448, 1233, 1123  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.50-7.46 (m, 5H,  $C_6H_5$ ), 5.15 (s, 2H,  $OCH_2C_6H_5$ ), 4.74-4.68 (m, 1H, CHO, H1), 4.13 (ddd,  $J=11.8, 5.6, 1.8$  Hz, 1H, CHBr, H8), 3.77 (s ancho, 1H, CHN, H5), 2.24-1.88 (m, 4H, 2H7, H6A, H9A), 1.82 (d ancho,  $J=13.5$  Hz, 1H, H9B), 1.76-1.50 (m, 1H, H6B);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  154.1 [ $N=C(OCH_2C_6H_5)O$ ], 136.4 (C *ipso*), 128.6 (2xCH,  $C_6H_5$ ), 128.1 (CH,  $C_6H_5$ ), 128.0 (2xCH,  $C_6H_5$ ), 76.5 (CHO, C1), 69.2 ( $OCH_2C_6H_5$ ), 52.3 (CHBr, C8), 45.3 (CHN, C5), 32.6 ( $CH_2$ , C6), 30.0 ( $CH_2$ , C9), 28.3 ( $CH_2$ , C7); EM (ES)  $m/z$   $[M+1]^+$  309.9/311.9,  $[M+23]^+$  331.9/333.9. Análisis Elemental: Calculado para  $C_{14}H_{16}BrNO_2$ : C, 54.21; H, 5.20; N, 4.52. Experimental: C, 53.98; H, 5.05; N, 4.73.

*Acetilación de bencil 2-*cis*-hidrox ciclohex-3-enilcarbamato 154.*

Una muestra del alcohol alílico **154** (11.6 mg, 0.046 mmol) se trató con  $Ac_2O$  (2 mL) y piridina (2 mL) a t.a. durante 85 h. Tras evaporación de los disolventes y columna cromatográfica en gel de sílice del residuo obtenido (hexano: AcOEt, 25%) se obtuvo el acetato **157** (8.5 mg, 64%). 6-(Benciloxicarbonilamino)ciclohex-2-enil acetato **157**: sólido blanco, PF 64-6 °C; IR (KBr)  $\nu$  3428, 3363, 3038, 2938, 1721, 1683, 1525, 1301, 1252, 1045  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.42-7.30 (m, 5H,  $C_6H_5$ ), 5.96 (dt,  $J=9.9, 3.5$  Hz, 1H, H3), 5.84-5.76 (m, 1H, H2), 5.22 (t,  $J=4.0$  Hz, 1H, H1), 5.11 (s, 2H,  $CH_2O$ ), 4.98 (d ancho,  $J=8.4$  Hz, 1H, NH), 4.07-3.97 (m, 1H, CHN, H6), 2.24-2.17 (m, 2H, H4), 2.05 (s, 3H,  $OCOCH_3$ ), 1.86-1.74 (m, 2H, H5);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  170.3 ( $OCOCH_3$ ), 155.7 ( $NCO_2CH_2C_6H_5$ ), 136.3 (C*ipso*), 132.9 (C3), 128.5, 128.3, 128.2 (5xCH,  $C_6H_5$ ), 123.9 (C2), 68.4 (CHO, C1), 66.8 ( $NCO_2CH_2C_6H_5$ ), 48.4 (CHN, C6), 24.3, 24.2 (2 C, C4, C5), 21.1 ( $OCOCH_3$ ); EM (ES)  $m/z$   $[M+23]^+$  312.0. Análisis Elemental: Calculado para  $C_{16}H_{19}NO_4$ : C, 66.42; H, 6.62; N, 4.84. Experimental: C, 66.35; H, 6.71; N, 4.74.

*Heterociclación del 3-trans,4-cis-dibromoderivado 109.*

Siguiendo el procedimiento general para la ciclación, se añadieron 46 mg de NaH (1.15 mmoles, 1.23 equiv) en porciones espaciadas a una disolución a 0°C de 329 mg del isómero bromado 1,4-*cis* **109** (0.93 mmoles) en DMF anh. (16 mL) bajo argón. Pasada 1 h a esta temperatura, se dejó reaccionar a t.a. Tras 22 h se añadió  $H_2O$  y se procesó la disolución resultante siguiendo el procedimiento general. El crudo obtenido se purificó en columna cromatográfica en gel de sílice (H: AcOEt 30%), dando lugar a 201 mg

(79%) de la oxazina **159**. 8-cis-Bromo-3-(trifluorometil)-2-oxa-4-azabicyclo[3.3.1]non-3-eno (**159**): sólido blanco, PF 130-2 °C; IR (entre cristales)  $\nu$  2950, 1688, 1450, 1392, 1321, 1276, 1208, 1133  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  4.83-4.76 (m, 1H, H1), 4.15 (ddd,  $J$ = 12.2, 5.6, 2.1 Hz, 1H, H8), 4.00-3.93 (m, 1H, H5), 2.29-2.16 (m, 1H, H7A), 2.14-1.99 (m, 2H, H9A, H6A), 1.98-1.94 (m, 1H, H9B), 1.94-1.86 (m, 1H, H7B), 1.86-1.70 (m, 1H, H6B);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  149.4 [c,  $^2J_{\text{C-F}}$ = 153.8 Hz,  $\text{N}=\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ ], 116.8 (c,  $^1J_{\text{C-F}}$ = 1100.8 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 76.1 (CHO, C1), 51.0 (CHBr, C8), 45.4 (CHN, C5), 31.0 (C6), 28.9 (C9), 28.0 (C7); EM (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  272.0/274.0. Análisis Elemental: Calculado para  $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrF}_3\text{NO}$ : C, 35.32; H, 3.33; N, 5.15. Experimental: C, 35.12; H, 3.39; N, 4.98.

*Hidrólisis y acetilación de la oxazina 159.*

A una disolución a t.a. de la oxazina bromada **159** (91 mg, 0.33 mmoles) en THF:  $\text{H}_2\text{O}$  (3:1, 0.012 M) se añadió TFA (0.5 mL, 6.73 mmoles, 20 equiv) y se dejó reaccionar durante 2.5 h. Se evaporaron entonces los disolventes y el exceso de reactivo a presión reducida, obteniéndose 136 mg del aminoalcohol **160** [aceite incoloro,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz)  $\delta$  4.42-4.37 (m, 1H), 3.53 (dt,  $J$ = 10.9, 3.6 Hz, 1H), 3.11 (ddt,  $J$ = 15.6, 10.4, 4.7 Hz, 1H), 2.01 (dc,  $J$ = 15.1, 3.6 Hz, 1H), 1.85-1.54 (m, 5H),  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz)  $\delta$  162.7 (c,  $J$ = 36.1 Hz), 116.2 (c,  $J$ = 291.2 Hz), 68.3, 58.0, 47.6, 32.8, 29.1, 24.0] que se sometió directamente a condiciones de acetilación [piridina (2 mL),  $\text{Ac}_2\text{O}$  (2 mL), 27 h, t.a.]. Tras evaporación de los disolventes, el residuo fue purificado por cromatografía en columna (DCM: MeOH, 5%) dando lugar al diacetato **161** (92 mg, 99%). 5-Acetamido-2-bromociclohexil acetato (**161**): sólido blanco, PF 122-4 °C; IR (KBr)  $\nu$  3428, 3290, 2932, 1741, 1650, 1555, 1367, 1234, 1038  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.58 (d,  $J$ = 6.5 Hz, 1H, NH), 4.71 (dt,  $J$ = 11.0, 3.6 Hz, 1H, H1), 4.65-4.60 (m,  $W_{1/2}$ = 7.9 Hz, 1H, H2), 4.02-3.91 ( $W_{1/2}$ = 23.7 Hz, 1H, H5), 2.16 (dc,  $J$ = 15.2, 3.9 Hz, 1H, H3<sub>ec</sub>), 2.10 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ )\*, 2.04-1.94 (m, 2H, H3<sub>ax</sub>, H6), 1.98 (s, 3H,  $\text{NHCOCH}_3$ )\*, 1.87-1.75 (m, 2H, H6', H4<sub>ec</sub>), 1.68 (cd,  $J$ = 12.1, 3.9 Hz, 1H, H4<sub>ax</sub>) [intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$  provocó simplificación del multiplete a 4.02-3.91 ppm (3.97, tt,  $J$ = 11.2, 4.4 Hz)];  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  170.1 ( $\text{OCOCH}_3$ ), 169.3 ( $\text{NHCOCH}_3$ ), 71.2 (C1), 53.6 (C2), 45.9 (C5), 33.0 (C6), 30.4 (C3), 26.9 (C4), 23.6 ( $\text{NHCOCH}_3$ ), 21.2 ( $\text{OCOCH}_3$ ); EM (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  278.0/230.0,  $[\text{M}+23]^+$  300.0/302.0,  $[\text{M}+1]^+$  555.0/557.0/559.0. Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3$ : C, 43.18; H, 5.80; N, 5.04. Experimental: C, 43.40; H, 5.99; N, 5.02.

*Reacción del diacetato 161 con tBuOK.*

A una disolución del diacetato **161** (157 mg, 0.56 mmoles) en 7.5 mL de THF anh. (0.075 M), bajo argón y a t.a. se añadió 73 mg de tBuOK (0.64 mmoles, 1.13 equiv). A continuación se calentó la disolución a reflujo durante 23 h, añadiendo 36 mg más de tBuOK (0.31 mmoles, 0.56 equiv) y 5 h. más tarde otra porción idéntica. Tras 2 h. más a reflujo se dejó enfriar la disolución, y se adicionó la disolución resultante a una disolución sat. ac. de NaCl, que se extrajo con éter (x4). Las fases orgánicas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y tras filtrar se evaporaron los disolventes. Se obtuvo así 52.8 mg de crudo. El procedimiento se repite dos veces (extrayendo con éter y con acetato de etilo) tras basificar la fase acuosa hasta pH básico con NaOH al 10%, al quedar en la fase acuosa parte de uno de los productos que se observan por CCF, obteniéndose una segunda fracción de crudo de 58.3 mg. El conjunto de las extracciones se purificó por columna cromatográfica en gel de sílice (Hex.:AcOEt, 1:1  $\rightarrow$  AcOEt), dando lugar a N-(3-Oxociclohexil)acetamida (**162**) (34.3 mg, 39%): aceite; IR (entre cristales)  $\nu$  3292, 2941, 1709, 1655, 1549, 1223  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5.49 (s ancho, 1H, NH), 4.35-4.20 (tt,  $J$ = 12.6, 4.0 Hz, 1H, H1<sub>ax</sub>), 2.71 (dd,  $J$ = 14.0, 4.8 Hz, 1H, H2<sub>ec</sub>), 2.47-2.20 (m, 3H, H2<sub>ax</sub>, 2H4), 2.14-1.91 (m, 2H, H5, H6), 2.00 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.87-1.58

(m, 2H, H5', H6');  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  209.1 (C3), 169.4 ( $\text{NHCOCH}_3$ ), 48.7 (C1), 47.8 (C2), 41.1 (C4), 30.9 (C6), 23.6 ( $\text{CH}_3$ ), 22.3 (C5); EM (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  156.1,  $[\text{M}+23]^+$  178.1,  $[\text{2M}+23]^+$  333.3. Análisis Elemental: Calculado para  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_2$ : C, 61.91; H, 8.44; N, 9.03. Experimental: C, 61.75; H, 8.15; N, 8.79.

**Reacción de la oxazina bromada 159 con tBuOK.**

A una disolución de la oxazina bromada **159** (106 mg, 0.39 mmoles) en THF anh. (5.5 mL, 0.08 M) bajo argón y a t.a. se añadió tBuOK (53 mg, 0.46 mmoles, 1.18 equiv). La disolución resultante se calentó a reflujo durante 3 h, añadiéndose a continuación 23 mg más de tBuOK (0.20 mmoles, 0.52 equiv). Después de 1 h. más de calentamiento a reflujo se dejó enfriar la disolución hasta t.a., se adicionó la mezcla a una disolución ac. sat. de NaCl, se extrajo la fase acuosa con éter (x3), y se secaron las fases orgánicas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El crudo, una vez evaporado el disolvente, se purificó en columna cromatográfica en gel de sílice (H:AcOEt 15%  $\rightarrow$  30%), obteniéndose el bromuro insaturado **163** (70 mg, 66%). N-(4-bromociclohex-3-enil)-2,2,2-trifluoroacetamida **163**: sólido blanco, PF 120-2 °C; IR (KBr)  $\nu$  3416, 3294, 3103, 2935, 1702, 1562, 1248, 1203, 1184, 1162  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6.28 (s ancho, 1H, NH), 6.02-5.97 (m,  $W_{1/2}$  = 8.9 Hz, 1H, H3), 4.25-4.15 (m,  $W_{1/2}$  = 18.5 Hz, 1H, H1), 2.70-2.58 (m, 1H, H2), 2.58-2.48 (m, 2H, H5, H6), 2.13-1.97 (m, 2H, H2', H5'), 1.93-1.82 (m, 1H, H6');  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  157.0 (c,  $^2J_{\text{C-F}}$  = 36.9 Hz,  $\text{COCF}_3$ ), 125.5 ( $\text{BrC}=\text{CH}$ , C3), 121.8 ( $\text{BrC}=\text{CH}$ , C4), 116.0 (c,  $^1J_{\text{C-F}}$  = 288.1 Hz,  $\text{NHCOCF}_3$ ), 44.5 (d,  $^4J_{\text{C-F}}$  = 3.6 Hz, C1), 33.0, 32.9 (C2, C5), 29.1 (C6); EM (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  272.0/274.0,  $[\text{M}+23]^+$  293.9/296.0. Análisis Elemental: Calculado  $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrF}_3\text{NO}$ : C, 35.32; H, 3.33; N, 5.15. Experimental: C, 35.07; H, 3.42; N, 5.35.

**Heterociclación del 3-trans,4-cis-dibromoderivado 113.**

A una disolución del isómero 1,4-cis **113** (54 mg, 0.17 mmol) en DMF anh. (2 mL, 0.09 M) se añadió NaH (8.2 mg, 0.21 mmol, 1.2 equiv) a 0 °C. Tras 1 h de reacción a esta temperatura, se dejó agitando a t.a. durante 18 h, añadiéndose entonces 3.9 mg de NaH (0.1 mmol, 0.57 equiv). Una vez pasadas 5 h más de reacción a t.a. se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  dest. manteniendo la disolución por debajo de 25 °C. La disolución resultante se extrajo con éter (x3), y las fases orgánicas se lavaron con pequeños volúmenes de NaCl, disol. sat. ac. y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ . Una vez filtrado y evaporado el disolvente, el residuo se purificó en columna cromatográfica en gel de sílice (35 % Hex: AcOEt  $\rightarrow$  50% Hex: AcOEt), obteniéndose 18.6 mg (47%) del producto ciclado. 8-cis-Bromo-3-vinil-2-oxa-4-azabicyclo[3.3.1]non-3-eno (**165**): sólido blanco, PF 107-109 °C; IR (KBr)  $\nu$  2936, 1733, 1666, 1175, 1117  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  6.13 (dm,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, H2' cis), 6.12 (dm,  $J$  = 4.8 Hz, 1H, H2' trans), 5.57 (dd,  $J$  = 4.8, 7.5 Hz, 1H, H1'), 4.68-4.64 (m,  $W_{\text{total}}$  = 13.8 Hz, 1H, H1), 4.17 (ddd,  $J$  = 2.0, 5.3, 12.4 Hz, 1H, H8), 3.85-3.81 (m,  $W_{\text{total}}$  = 17.1 Hz, 1H, H5), 2.20-2.13 (m, 1H, H7 ax), 2.06 (dm,  $J$  = 13.5 Hz, 1H, H9A), 2.00 (dm,  $J$  = 13.4 Hz, 1H, H6 ec), 1.90 (dc,  $J$  = 4.9, 13.1 Hz, 1H, H7 ec), 1.84 (dm,  $J$  = 13.4 Hz, 1H, H9B), 1.72 (tdd,  $J$  = 3.0, 4.3, 13.2 Hz, 1H, H6 ax);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  156.9 (C3), 131.6 (C1'), 123.1 (C2'), 74.3 (C1), 53.5 (C8), 45.6 (C5), 32.1 (C7), 29.5 (C9), 28.6 (C6); EM (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  230.1/232.1. Análisis Elemental. Teórico para  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrNO}$ : C, 46.98; H, 5.26; N, 6.09. Experimental: C, 46.69; H, 5.31; N, 5.87.

**Desprotección de la amina protegida 123.**

A una disolución del carbamato **123** (199 mg, 0.45 mmol) en DCM anh. (9 mL, 0.05 M) se añadió TFA (0.64 mL, 8.62 mmol, 19.3 equiv) y se dejó reaccionar a t.a. bajo argón durante 7 h. Se evaporó entonces el disolvente a presión reducida, codestilándose el ácido acético con tolueno. Se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , disol. sat. ac., al residuo resultante y se extrajo con  $\text{CHCl}_3$  (x4). Las fases orgánicas se secaron sobre  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . La purificación



cromatográfica en gel de sílice del crudo obtenido dio lugar a 149 mg (96%) de la amina. *Bencil-3-trans,4-cis-dibromociclohexilamina (171)*: sólido blanco, PF 34-35 °C; IR (entre cristales)  $\nu$  3155, 3026, 2944, 1452, 1429, 1176  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.35-7.24 (m, 5H, Ph), 4.71-4.66 (m,  $W_{\text{total}} \approx 19$  Hz, 1H, H3), 4.59-4.53 (m,  $W_{\text{total}} \approx 20$  Hz, 1H, H4), 3.82 (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.11 (tt,  $J = 4.0, 10.0$  Hz, 1H, H1), 2.46 (ddt,  $J = 3.7, 11.5, 15.1$  Hz, 1H, H5<sub>ax</sub>), 2.31 (ddd,  $J = 3.4, 9.9, 14.4$  Hz, 1H, H2<sub>ax</sub>), 2.20 (dm,  $J = 14.5$  Hz, 1H, H2<sub>ec</sub>), 2.12-2.03 (m, 1H, H5<sub>ec</sub>), 1.90-1.81 (m, 1H, H6<sub>ax</sub>), 1.80-1.68 (m, 1H, H6<sub>ec</sub>), 1.43 (s ancho, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  140.6 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 128.7 (2xCH, Ph), 128.3 (2xCH, Ph), 127.2 (CH, Ph), 53.6 (C4), 52.9 (C3), 51.4 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 51.3 (C1), 36.5 (C2), 28.9 (C5), 28.4 (C6); EM (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  345.9/347.9/349.9. Microanálisis. Teórico para  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{N}$ : C, 44.99; H, 4.94; N, 4.04. Experimental: C, 44.70; H, 5.05; N, 4.26.

#### *Desprotección de la amina protegida 125.*

A una disolución del carbamato **125** (240 mg, 0.60 mmol) en DCM anh. (12 mL, 0.05 M) se añadió ácido trifluoroacético (0.87 mL, 11.6 mmol, 19.3 equiv), dejando reaccionar a t.a. bajo argón durante 7 h. Se evaporó entonces el disolvente a presión reducida, codestilando el ácido con tolueno. Se redisolvió entonces el residuo en  $\text{CHCl}_3$ , y se añadió una disolución saturada acuosa de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Se extrajo con  $\text{CHCl}_3$  (x3), y las fases orgánicas se secaron sobre  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . El crudo resultante de la evaporación del disolvente se purificó en columna cromatográfica de gel de sílice (2% DCM: MeOH), dando lugar a 172 mg (96%) de la amina. *N-alil-3-trans,4-cis-dibromociclohexanamina 172*: aceite amarillo; IR (entre cristales)  $\nu$  3310, 3074, 2945, 1641, 1450, 1433, 1177, 919  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.91 (ddt,  $J = 6.0, 10.2, 17.0$  Hz, 1H, H2'), 5.19 (dd,  $J = 1.6, 17.2$  Hz, 1H, H3'<sub>cis</sub>), 5.11 (dd,  $J = 1.5, 10.2$  Hz, 1H, H3'<sub>trans</sub>), 4.70-4.65 (m,  $W_{\text{total}} = 16.5$  Hz, 1H, H3), 4.60-4.55 (m,  $W_{\text{total}} = 17.2$  Hz, 1H, H4), 3.29 (dm,  $J = 6.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.07 (tt,  $J = 4.0, 10.3$  Hz, 1H, H1), 2.47 (ddt,  $J = 3.7, 11.7, 15.4$  Hz, 1H, H5<sub>ax</sub>), 2.31-2.13 (m 2H, 2xH2), 2.11-2.00 (m, 1H, H5<sub>ec</sub>), 1.89-1.59 (m, 1H, H6<sub>ec</sub>), 1.75-1.62 (m, 1H, H6<sub>ax</sub>), 1.23 (s ancho, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  136.8 (C2'), 116.3 (C3'), 53.3, 52.9 (C3, C4), 51.0 (C1), 49.6 (C1'), 36.1 (C2), 28.7, 28.1 (C5, C6); EM (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  296.0/298.0/300.0. Análisis Elemental. Teórico para  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{N} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ : C, 35.32; H, 5.27; N, 4.58. Experimental: C, 35.30; H, 5.52; N, 4.75.

#### *Heterociclación de la amina 3-trans, 4-cis-dibromada 121.*

A una disolución de la amina dibromada **121** (347 mg, 0.91 mmol) en 1,3-diclorobenceno (40 mL, 0.023 M) a t.a. y bajo argón, se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anh. (129 mg, 0.93 mmol, 1.0 equiv) y a continuación se calentó la mezcla a 130 °C durante 3 días. Se adicionó entonces 34 mg (0.24 mmol, 0.27 equiv) más de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Tras 7 h más de calentamiento, se evaporó el disolvente a presión reducida y el crudo obtenido se purificó en columna cromatográfica en gel de sílice (0.5%  $\rightarrow$  1% DCM: MeOH), dando lugar a 211 mg (77%) de la amina bicíclica **122**, previamente obtenida.

#### *Heterociclación de la amina 3-trans, 4-cis-dibromada 171.*

A una disolución de la amina **171** (117 mg, 0.34 mmol) en 1,3-diclorobenceno (18 mL, 0.02 M) bajo argón se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (49.1 mg, 0.36 mmol, 1.0 equiv) presecado en estufa a 70 °C durante semanas. La disolución resultante se calentó a 140 °C durante 2 días, y se evaporó entonces el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por columna cromatográfica de gel de sílice (12% Hex:AcOEt), recuperándose producto de partida (13 mg) así como el producto ciclado esperado **173** [28 mg, 31% (35%)]. *Bencil-2-exo-bromo-7-azabicyclo[2.2.1]reptano (173)*: aceite amarillo; IR (entre cristales)  $\nu$  3026, 2965, 1452, 1233  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.56-7.46 (m, Ph), 7.38-7.30 (m, Ph), 7.29-7.22 (m, Ph), 4.37-4.28 (m, H2, inv. min.), 3.93 (dd,  $J =$

3.5, 7.8 Hz, H2, inv. may.), 3.87 (parte A, sistema AB,  $J = 13.9$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N, inv. may.), 3.52 (parte B, sistema AB,  $J = 13.9$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N, inv. may.), 3.62 (s, CH<sub>2</sub>N, inv. min.), 3.50-3.44 (d,  $J = 4.3$  Hz, H1\*, inv. may.), 3.43-3.36 (d,  $J = 4.3$  Hz, H1\*, H4\*, inv. min., inv. may.), 3.26 (t,  $J = 4.5$  Hz, H4\*, inv. min.), 2.60-2.48, 2.36-2.26 (m, 1H), 2.08 (dd,  $J = 8.0, 13.8$  Hz, 1H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.53-1.44 (m, 1H), 1.38-1.23 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  139.9 (C<sub>ipso</sub>), 128.6, 128.4, 128.3, 127.0 (5xCH, Ph); 67.2 (C1\*, inv. may.), 64.5 (C1\*, inv. min.), 60.5 (C4\*, inv. min.), 60.2 (C4\*, inv. may.), 52.2 (CH<sub>2</sub>N), 51.5 (C2, inv. may.), 50.8 (C2, inv. min.), 44.1 (C3\*, inv. may.), 41.1 (C3\*, inv. min.), 27.9 (C5\*, inv. min.), 26.0 (C5\*, inv. may.), 25.7 (C6\*, inv. may.), 22.8 (C6\*, inv. min.); EM (ES)  $m/z$  [M+1]<sup>+</sup> 266.0/268.0. Microanálisis. Teórico para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BrN: C, 58.66; H, 6.06; N, 5.26. Experimental: C, 58.40; H, 6.22; N, 5.37.

## V.D. Reactividad de derivados de 2-bromo-7-azabicyclo[2.2.1]heptano

### V.D.1. Sustitución nucleófila

#### V.D.1.a. Azidación

##### Síntesis de la azida **175**.

A una disolución de **137** (283 mg, 1.02 mmol) en 12 mL de DMF anh. (0.08 M) bajo argón se añadió 416 mg de NaN<sub>3</sub> (6.4 mmol, 6.2 equiv) a 150 °C. Pasadas 23 h de calentamiento a esta temperatura se dejó enfriar la disolución, y se añadió H<sub>2</sub>O dest. enfriando en un baño de hielo-agua. La disolución resultante se extrajo con AcOEt (x4), y los extractos orgánicos se lavaron con pequeños volúmenes de H<sub>2</sub>O dest. (x4) y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La purificación cromatográfica en columna de gel de sílice (7% Hex: Et<sub>2</sub>O) del crudo obtenido tras filtración y evaporación del disolvente dio lugar a 86 mg [35% (37%)] de la azida **175**, y 18 mg de producto de partida recuperado. 2-endo-Azido-7-[(*t*-butoxi)carbonil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (**175**): aceite; IR (entre cristales)  $\nu$  2978, 2108, 1705, 1368, 1258, 1160, 1098 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  4.23 (t,  $J = 4.4$  Hz, 1H, H1), 4.19 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H, H4), 4.06-3.97 (m, 1H, H2), 2.29-2.16 (m, 1H, H3<sub>exo</sub>), 1.99 (ddd,  $J = 4.1, 9.1, 12.1$  Hz, 1H, H6<sub>endo</sub>), 1.88-1.74 (m, 1H, H5<sub>exo</sub>), 1.74-1.59 (m, 1H, H6<sub>exo</sub>), 1.53-1.41 (m, 1H, H5<sub>endo</sub>), 1.45 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1.22 (dd,  $J = 3.9, 12.8$  Hz, 1H, H3<sub>endo</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  155.4 (NCO), 80.3 (C-O), 60.9 (C2), 59.0 (ancho, C1), 57.1 (C4), 36.6 (C3), 29.7 (C5), 28.4 (<sup>t</sup>Bu), 22.6 (C6); EM (ES)  $m/z$  [M+23]<sup>+</sup> 261.0, [2M+23]<sup>+</sup> 499.2. Microanálisis. Teórico para C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C, 55.44; H, 7.61; N, 23.51. Experimental: C, 55.18; H, 7.48; N, 23.34.

##### Síntesis de la azida **176**.

A una disolución de **144** (144 mg, 0.53 mmol) en 7 mL de DMF anh. (0.08 M) se adicionó 362 mg de NaN<sub>3</sub> (5.5 mmol, 10.4 equiv) y se calentó a 150 °C durante 24 h. Se dejó enfriar la disolución a t.a. y se adicionó H<sub>2</sub>O dest. La disolución resultante se extrajo con AcOEt (x4) y las fases orgánicas se lavaron con pequeños volúmenes de H<sub>2</sub>O, y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El crudo resultante tras filtración y evaporación del disolvente se purificó en columna cromatográfica de gel de sílice (20% Hex: AcOEt), obteniéndose 23.6 mg de la azida **176** (19%). 2-Azido-7-(2,2,2-trifluoroacetil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (**176**): [Cuando se distinguen, los invertómeros están marcados con (\*). Asignaciones marcadas con (\*) ó (•) son intercambiables entre sí] Aceite; IR (entre cristales)  $\nu$  2961, 2113, 1701, 1454, 1231, 1144 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  4.77 (t,  $J = 4.8$  Hz, H1\*), 4.73 (t,  $J = 5.0$  Hz, H1'•), 4.52-4.46 (m, 1H, H4\*), 4.13-4.05 (m, 1H, H2), 2.39-2.25 (m, 1H, H3<sub>exo</sub>), 2.25-2.12 (m, 1H, H5A•), 1.99-1.56 (m, 3H, H5B•, H6A•, H6B•), 1.42 (dd,  $J = 3.9, 13.0$  Hz, 1H, H3<sub>endo</sub>), 1.37 (dd,  $J = 3.8, 13.0$  Hz, 1H, H3'•<sub>endo</sub>); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  153.2 (c, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 37.9 Hz, NCOCF<sub>3</sub>), 153.0 (c, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 37.6 Hz, NCOCF<sub>3</sub>), 116.4 (c, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 288.2 Hz, NCOCF<sub>3</sub>), 116.3 (c, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 288.0 Hz, NCOCF<sub>3</sub>), 60.8, 59.6 (C2), 59.3, 58.2 (C1\*), 57.7, 56.0

(C4\*), 37.6, 35.6 (C3), 30.5, 28.5 (C5\*), 23.4, 21.3 (C6\*); EM (ES)  $m/z$   $[M+1]^+$  235.1,  $[M+23]^+$  257.0. Análisis Elemental: Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O: C, 41.03; H, 3.87; N, 23.92. Experimental: C, 41.11; H, 4.10; N, 24.04.

**Síntesis del triazol 180.**

**Procedimiento A.** A una disolución del bromuro **137** (102 mg, 0.37 mmol), en 4 mL de DMF bajo argón se añadió 249 mg de NaN<sub>3</sub> en pequeñas porciones (3.83 mmol, 10.3 equiv), calentando a continuación a reflujo durante 68 h. Se añadió entonces H<sub>2</sub>O dest. enfriando en un baño de agua, y se extrajo la mezcla resultante con AcOEt (x3), y las fases orgánicas se lavaron con pequeñas fracciones de H<sub>2</sub>O dest. y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El crudo resultante tras filtración, disuelto en 7 mL de tolueno anh. (0.03 M), y se hizo reaccionar con 35 µL de dicarboxilato de dimetilacetileno (0.29 mmol, 1.3 equiv) a 90 °C durante 26 h, seguido de una nueva adición de dicarboxilato de dimetilacetileno (35 µL, 0.29 mmol, 1.3 equiv). Tras 15 h de calentamiento más a 95 °C se dejó enfriar y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por columna cromatográfica en gel de sílice (30% Hex: AcOEt), obteniéndose 25.9 mg (18.4%, 2 etapas) del producto de cicloadición **180**. *Dimetil 1-[7-(t-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-endo-il]-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxilato (180)*: aceite; IR (entre cristales)  $\nu$  2958, 1737, 1705, 1455, 1368, 1224, 1154 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  5.18 (dtd,  $J$ = 1.5, 4.5, 11.3 Hz, 1H, H2), 4.50 (t,  $J$ = 4.4 Hz, 1H, H1), 4.39 (t,  $J$ = 4.4 Hz, 1H, H4), 4.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.71 (dd,  $J$ = 4.4, 12.9 Hz, 1H, H3<sub>endo</sub>), 2.50-2.36 (m, 1H, H3<sub>exo</sub>), 1.96-1.74 (m, 1H, H5<sub>exo</sub>), 1.71-1.53 (m, 2H, H6<sub>exo</sub>), 1.49 (s, 9H, H5<sub>endo</sub>), 1.30-1.13 (m, 1H, H6<sub>endo</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  160.6, 159.2 (2xCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 155.4 (NCOO), 140.4, 131.5 (C4', C5'), 80.7 (C-O), 61.1 (C2), 60.2 (C1), 57.6 (C4), 53.8 (CH<sub>3</sub>), 52.9 (CH<sub>3</sub>), 33.9 (C3), 29.1 (C5), 28.4 (<sup>t</sup>Bu), 23.0 (C6); EM (ES)  $m/z$   $[M+1]^+$  381.2,  $[M+23]^+$  403.1,  $[2M+23]^+$  783.3. Microanálisis. Teórico para C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: C, 53.68; H, 6.35; N, 25.24. Experimental: C, 53.48; H, 6.38; N, 14.51.

**Procedimiento B.** A una disolución de la azida **175** (12.3 mg, 0.05 mmol) en H<sub>2</sub>O:<sup>t</sup>BuOH 1:1 (V<sub>total</sub>=0.22 mL, 0.25 M) se añadió acetilendicarboxilato de dimetilo (6.5 µL, 0.052 mmol, 1.0 equiv). Se adicionó entonces una disolución recién preparada de ascorbato sódico 1 M en H<sub>2</sub>O dest. (5 µL, 0.005 mmol, 0.1 equiv) y una disolución de sulfato cúprico 0.3M H<sub>2</sub>O dest. (1.7 µL, 0.5 µmol, 0.01 equiv). Se agitó la mezcla resultante durante 24 h, manteniendo la disolución tapada. Pasado este tiempo, a falta de reacción completa, se añadió 6.5 µL de acetilendicarboxilato de dimetilo (5.2 µmol, 0.1 equiv), 5 µL de una disolución recién preparada de ascorbato sódico 1 M en H<sub>2</sub>O dest. (0.005 mmol, 0.1 equiv), y 2 µL de una disolución de sulfato cúprico 0.3 M en H<sub>2</sub>O dest. (0.6 µmol, 0.012 equiv). Se dejó reaccionar durante 4 días a t.a protegido de la luz solar, y se evaporaron los disolventes a presión reducida. El crudo resultante se purificó en columna cromatográfica de gel de sílice (30% Hex: AcOEt) obteniéndose 14.8 mg (75%) del triazol **180**.

**Desprotección del triazol 180.**

A una disolución del triazol **180** (14.8 mg, 0.039 mmol) en 0.8 mL de DCM anh. (purificador) se añadió ácido trifluoroacético (0.06 mL, 0.81 mmol, 21 equiv) y se dejó reaccionar a t.a. durante 8 h. Se evaporó entonces la disolución a presión reducida y se coevaporó con tolueno hasta que desaparecieron las trazas de trifluoroacético. Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (disol. sat. ac.), se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (x4) y se secaron las fases orgánicas sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Tras separación en columna cromatográfica en gel de sílice (5% DCM: MeOH) se obtuvo 10.9 mg del producto desprotegido (100%). *Dimetil 1-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-endo-il)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxilato 181*: aceite; <sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  5.19-5.12 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 4.05-4.02 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 4.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.92 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 2.84 (s ancho, 1H, NH), 2.68 (dd,  $J$  = 4.3, 13.1 Hz, 1H, H<sub>3<sub>endo</sub></sub>), 2.36-2.25 (m, 1H, H<sub>3<sub>exo</sub></sub>), 1.91-1.71 (m, 2H, 2xH<sub>5</sub>), 1.55-1.46 (m, 1H, H<sub>6<sub>exo</sub></sub>), 1.35-1.17 (m, 1H, H<sub>6<sub>endo</sub></sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  160.7, 159.4 (2xCOO), 140.3, 131.6 (C<sub>4'</sub>, C<sub>5'</sub>), 62.4 (C<sub>2</sub>), 61.0 (C<sub>1</sub>), 57.8 (C<sub>4</sub>), 53.9, 52.9 (2xCH<sub>3</sub>), 33.9 (C<sub>3</sub>), 29.6 (C<sub>5</sub>), 23.8 (C<sub>6</sub>); HRMS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 281.1244 (M + H<sup>+</sup>), experimental 281.1252 (M + H<sup>+</sup>).

**Reacción del triazol **181** con tBuOK.**

A una disolución del triazol **181** (8.4 mg, 0.03 mmol) en <sup>t</sup>BuOH (1 mL, 0.03 M) bajo argón y a t.a. se añadió <sup>t</sup>BuOK (10 mg, 0.09 mmol, 3 equiv). La disolución resultante se calentó a reflujo durante 5 h y se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose 6 mg (79%) de un compuesto de datos espectroscópicos coherentes con la estructura del diácido **183** (ver *Discusión de Resultados*). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5.05-4.95 (m, 2H), 3.90 (t, 1H,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 2.52 (dd,  $J$  = 4.5, 12.8 Hz, 1H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.67-1.59 (m, 3H), 1.44-1.32 (m, 1H), 1.25-1.15 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  150.9, 150.6, 143.9, 143.7, 62.4, 61.6, 58.4, 34.5, 30.2, 24.2.

**V.D.2. Reactividad del radical 7-aza-2-biciclo[2.2.1]heptilo: Reacciones intermoleculares**

**V.D.2.a. Azidación radicalica**

**Síntesis de EtSO<sub>2</sub>N<sub>3</sub>**

A una disolución de cloruro de etanosulfonilo (0.1 mL, 1.06 mmol) en acetona (2.3 mL, 0.47 M) se añadió gota a gota y a 0 °C una disolución de azida sódica (188 mg, 2.86 mmol, 2.7 equiv) en H<sub>2</sub>O dest. (1.1 mL, 2.4 M). Tras la adición se dejó subir la temperatura a t.a. y se dejó agitando durante una noche. Se destiló la acetona a presión reducida y la fase acuosa resultante se extrajo con AcOEt, se lavó con H<sub>2</sub>O dest., una disolución acuosa al 5% de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (x2), y de nuevo con H<sub>2</sub>O dest (x2). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El residuo resultante tras la evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por columna cromatográfica en gel de sílice (15% Hex: AcOEt), obteniéndose 143 mg del producto esperado (rto. cuant.). Los datos espectroscópicos (IR, <sup>1</sup>H-RMN) de este producto fueron comparables [aceite incoloro; IR (entre cristales)  $\nu$  2987, 2948, 2885, 2138, 1458, 1360, 1289, 1159, 1050, 783 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  3.36 (c,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 1.52 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H)] a los previamente obtenidos (Ollivier, C.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6496).

**Reacción del bromuro **144** con EtSO<sub>2</sub>N<sub>3</sub> y DLP.**

A una disolución del bromuro **144** (74 mg, 0.27 mmol) en 1 mL de heptano y 1 mL de clorobenceno (0.14 M) se añadió EtSO<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (0.09 mL, 0.86 mmol, 3.2 equiv) y se calentó a 110 °C. Se adicionó entonces DLP (6 mg, 0.014 mmol, 0.05 equiv) cada hora durante 2 días (75 mg de peróxido adicionado en total, 0.19 mmol, 0.69 mmol). Se dejó entonces enfriar a t.a. y se evaporaron los disolventes a presión reducida. El crudo resultante se purificó en columna cromatográfica de gel de sílice (15% → 30% Hex: AcOEt) recuperándose producto de partida (90%).

**Reacción del bromuro **144** con EtSO<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, NaI y DLP.**

A una disolución del bromuro **144** (53 mg, 0.20 mmol) en 1 mL de heptano: clorobenceno 1:1 (0.20 M) se añadió NaI (46 mg, 10.30 mmol, 1.56 equiv) y EtSO<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (0.06 mL, 0.59 mmol, 3.0 equiv) y se calentó a 100 °C. Se adicionó entonces DLP (cada adición, 4 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) a intervalos regulares durante 25 h (en total, 23 mg, 0.06 mmol, 0.3 equiv). Pasado este tiempo, se evaporaron los disolventes a presión reducida. El análisis de <sup>1</sup>H-RMN de una muestra del crudo resultante mostró recuperación del producto de partida y reactivos de la reacción.

*Reacción del bromuro 140 con EtSO<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, HSnBu<sub>3</sub> y AIBN.*

A una disolución de bromuro **140** (72 mg, 0.23 mmol) en tolueno anh. (12 mL, 0.02 M) se añadió una cantidad catalítica de AIBN y etanosulfonilazida (0.24 mL, 2.29 mmol, 10 equiv) y se burbujeó argón durante 10 minutos. Se añadió entonces lentamente durante 8 h una disolución preparada previamente con HSnBu<sub>3</sub> (0.1 mL, 0.36 mmol, 1.6 equiv) y una cantidad catalítica de AIBN en tolueno (2 mL), mientras el matraz de reacción era calentado a reflujo. Después de la adición, se dejó reaccionando a esta temperatura durante 24 h más, añadiéndose parado este tiempo de nuevo una cantidad catalítica de AIBN. Tras 12 h más de calentamiento a reflujo, se apagó la calefacción y se dejó enfriar a t.a. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y tras disolver el residuo en éter, se añadió una disolución de iodo en éter hasta persistencia de la coloración, y se lavó con KF, disol. sat. ac. Tras secado sobre MgSO<sub>4</sub> y evaporación de los disolventes, el análisis por <sup>1</sup>H-RMN del crudo permitió verificar la recuperación del producto de partida.

*Reacción del bromuro 144 con Bu<sub>3</sub>SnCl, NaN<sub>3</sub> y AIBN.*

A una disolución del bromuro de partida **144** (61 mg, 0.224 mmol) en tolueno anh. (4 mL, 0.06 M) se añadió a t.a. AIBN (4.5 mg, 0.017 mmol, 0.12 equiv), azida sódica (27.0 mg, 0.41 mmol, 1.8 equiv) y Bu<sub>3</sub>SnCl (0.1 mL, 0.35 mmol, 1.6 equiv). Se burbujeó argón a continuación durante 15 min, y se calentó a reflujo durante 19 h. Se añadió entonces una punta de espátula de AIBN, Bu<sub>3</sub>SnCl (0.119 mL, 0.67 mmol, 3 equiv) y azida sódica (47.5 mg, 0.72 mmol, 3.2 equiv), calentándose a reflujo durante 29 h más. Se evaporó el tolueno y se redisolvió el residuo en éter etílico. Se añadió poco a poco una disolución de yodo en éter hasta coloración permanente, y se lavó con una disolución saturada acuosa de KF. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y una vez evaporado el disolvente se redisolvió en acetonitrilo y se lavó con pequeños volúmenes de hexano. El análisis por <sup>1</sup>H-RMN del crudo evidenció la recuperación del producto de partida.

*V.D.2.b. Cianación radicalica*

Método A

A una disolución de bromuro **144** (150 mg) en 15 mL de *t*BuOH desoxigenado (0.037 M) se adicionaron, en este orden y a 35-40 °C, NaBH<sub>3</sub>CN (75.3 mg, 1.15 mmol, 2.1 equiv), AIBN (9.7 mg, 0.06 mmol, 0.10 equiv), *t*-butilisonitrilo (1.25 mL, 10.8 mmol, 19.7 equiv) y Bu<sub>3</sub>SnCl (0.016 mL, 0.06 mmol, 0.11 equiv). Se argonizó entonces la disolución durante 15 min, y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla se dejó entonces enfriar a t.a., y se adicionó DCM. Se agitó vigorosamente con una disolución 1% de NH<sub>3</sub> ac., tras lo cual se adicionó NaCl, dis. ac. sat. La fase acuosa se extrajo con DCM (x3), y las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El crudo se purificó en columna cromatográfica (DCM → 3:10:0.3 DCM:MeOH:NH<sub>3</sub>), obteniéndose *endo*-nitrilo **188** (1.7 mg, 1.4%), *exo*-nitrilo **187** (35.5 mg, 30%), una mezcla de ambos (5.6 mg, 4.6 %), y la amina **189** (66.9 mg, 44 %). *exo*-2-Ciano-7-(2,2,2-trifluoroacetil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano **187**: [asignaciones marcadas con (\*) pueden ser intercambiadas. Valores con (') indican invertómeros, allí donde son distinguibles] aceite incoloro; IR (entre cristales) ν 2962, 2242, 1694, 1463, 1244, 1192, 1138 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 5.04 (d, *J*= 3.3 Hz, H1), 4.90 (t, *J*= 4.3 Hz, H4), 4.76 (s, H1'), 4.66 (s, H4'), 2.83 (dd, *J*= 4.9, 8.9 Hz, H2), 2.77 (dd, *J*= 4.8, 9.0 Hz, H2'), 2.30-1.82 (m, H5<sub>exo</sub>, H6<sub>exo</sub>, 2H3, ambos invertómeros), 1.74-1.50 (m, H5<sub>endo</sub>, H6<sub>endo</sub>, ambos invertómeros); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 152.9 (c, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub>= 38.3 Hz, NCOCF<sub>3</sub>), 120.0, 119.7 (C≡N, ambos invertómeros), 116.1 (c, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub>= 288.0 Hz, NCOCF<sub>3</sub>), 60.0 (C1), 58.3 (C1'), 56.4 (C4), 54.4 (C4'), 37.1 (C3), 35.1 (C3'), 32.9 (C2), 31.1 (C2'), 29.6 (C5\*, ambos invertómeros), 27.5 (C6\*), 27.4 (C6'\*); EM (ES)

$m/z$   $[M+1]^+$  219.1,  $[M+23]^+$  241.1. Análisis Elemental: Calculado para  $C_9H_9F_3N_2O$ : C, 49.55; H, 4.16; N, 12.84. Experimental: C, 49.41; H, 4.40; N, 12.59. *exo-2-Ciano-7-(2,2,2-trifluoroacetil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano 188*: [asignaciones marcadas con (\*) pueden ser intercambiadas. Valores con (') indican invertómeros, allí donde son distinguibles] aceite incoloro, IR (entre cristales)  $\nu$  2966, 2244, 1699, 1461, 1230, 1188, 1158  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4.95 (t,  $J=4.6$  Hz, H1), 4.85 (t,  $J=4.5$  Hz, H4), 4.70 (s, H1'), 4.61 (s, H4'), 3.09-2.99 (m, H2, ambos invertómeros), 2.43-2.17 (m, H3A, H5A, ambos invertómeros), 2.10-1.69 (m, H3B, H5B, 2H6, ambos invertómeros);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 125 MHz)  $\delta$  153.5 (c,  $^2J_{C-F}=38.4$  Hz,  $NCOCF_3$ ), 153.1 [c,  $^2J_{C-F}=38.4$  Hz,  $(NCOCF_3)'$ ], 119.4, 119.2 ( $C\equiv N$ , ambos invertómeros), 116.2 ( $^1J_{C-F}=288.3$  Hz,  $NCOCF_3$ , ambos invertómeros), 58.2 (ancho, C1), 57.5 (ancho, con multiplicidad, C4), 56.6 (C1'), 55.5 (C4'), 36.7 (C3\*), 34.6 (C3'\*), 31.6 (C2), 30.4 (C5\*), 29.7 (C2'), 28.3 (C5'\*), 26.8 (C6\*), 24.6 (C6'\*). EM (IE)  $m/z$   $[M+39]^+$  257. Análisis Elemental: Calculado para  $C_9H_9F_3N_2O$ : C, 49.55; H, 4.16; N, 12.84. Experimental: C, 49.22; H, 4.40; N, 12.61. *2-exo-t-Butilaminometil-7-(2,2,2-trifluoroacetil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano 189* [asignaciones marcadas con (\*) pueden ser intercambiadas. Valores con (') indican invertómeros, allí donde son distinguibles]: aceite incoloro, IR (entre cristales)  $\nu$  3327, 2965, 1694, 1463, 1362, 1195, 1146  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4.68 (t,  $J=4.6$  Hz, H4), 4.58 (d,  $J=4.0$  Hz, H1), 4.44 (s, H4'), 4.39 (s, H1'), 2.38-2.24 (m,  $CH_2N$ , ambos invertómeros), 1.93-1.77 (m,  $H5_{exo}$ ,  $H6_{exo}$ , H2, ambos invertómeros), 1.77-1.65 (m,  $H3_{endo}$ , ambos invertómeros), 1.63-1.45 (m,  $H5_{endo}$ ,  $H6_{endo}$ , ambos invertómeros), 1.44-1.36 (m,  $H3_{exo}$ ), 1.33-1.25 (m,  $H3'_{exo}$ ), 1.04 (s, 9H,  $tBu$ );  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  153.2, 153.1 ( $2xc$ ,  $^2J_{C-F}=37.1$  Hz,  $NCOCF_3$ , señales laterales de cada cuádruplete ocultas por el ruido), 116.7, 116.6 ( $2xc$ ,  $^1J_{C-F}=288.2$  Hz,  $NCOCF_3$ ), 60.0 (C1), 57.8 (C1'), 57.4 (C4), 55.1 (C4'), 50.4, 50.3 [ $C(CH_3)_3$ , ambos invertómeros], 46.6 ( $CH_2N$ ), 45.0 (C2), 43.5 (C2'), 36.2 (C3), 34.5 (C3'), 30.1 (C5\*, ambos invertómeros), 29.1, 29.0 [ $2x(CH_3)_3$ ], 28.1 (C6\*), 27.9 (C6'\*); EM (ES)  $m/z$   $[M+1]^+$  279.0,  $[M+23]^+$  301.0. Análisis Elemental: Calculado para  $C_{13}H_{21}F_3N_2O$ : C, 56.10; H, 7.61; N, 10.07. Experimental: C, 55.98; H, 7.45; N, 9.96.

#### Método B

A una disolución argonizada de bromuro **144** (270 mg, 0.99 mmol) en  $tBuOH$  anh. (27 mL, 0.037 M) a 40 °C se adicionó  $t$ -butilisonitrilo (2.29 mL, 20 equiv), AIBN (16.3 mg, 0.1 equiv), y  $Bu_3SnCl$  (0.03 mL, 0.1 equiv). Se adicionó entonces lentamente y en porciones  $NaBH_3CN$  (6 adiciones iguales, cada 30 min, total: 131 mg, 2 equiv). Tras la primera adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Tras 24 h a reflujo se dejó enfriar la mezcla a t.a., se adicionó  $CH_2Cl_2$  y  $NH_3$ , disol. ac. al 3%, y la mezcla se agitó vigorosamente. Entonces, se adicionó  $NaCl$ , disol. sat. ac., y la fase acuosa se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (x4). Las fases orgánicas se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , y el disolvente fue evaporado. El residuo resultante se redisolvió en éter, y entonces se adicionó una disolución de  $I_2$ /éter, hasta coloración permanente. La disolución resultante se lavó entonces con varias porciones de una disolución de  $KF$ , disol. ac. sat., se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se redisolvió en acetonitrilo, y se lavó con pequeñas porciones de hexano (x3). El crudo resultante (174 mg) se separó en columna cromatográfica de gel de sílice, dando lugar a *exo*-nitrilo **198** (77.7 mg, 36%), *endo*-nitrilo **199** (3.6 mg, 2%) y la amina **200** (19.6 mg, 7%).

#### Método C

A una disolución argonizada del bromuro **145** (72.3 mg, 0.27 mmol) en tolueno anh. (13 mL, 0.02 M), en presencia de una cantidad catalítica de AIBN, se adicionó  $t$ -butilisonitrilo (0.61 mL, 5.32 mmol, 20 equiv) a t.a. La disolución resultante se calentó entonces a reflujo mientras se adicionó lentamente, durante 8 h, una disolución de

H<sub>2</sub>SnBu<sub>3</sub> (0.11 mL, 0.40 mmol, 1.5 equiv) en tolueno (2 mL) con una punta de espátula de AIBN. La disolución resultante se calentó durante 24 h más, tras lo cual se dejó enfriar a t.a. Se adicionó entonces DCM, y se agitó con una disolución acuosa al 1% de NH<sub>3</sub> ac. Una disolución de iodo en éter se adicionó entonces sobre la fase orgánica hasta persistencia del color, lavándose posteriormente la disolución resultante con KF, disol. sat. ac. Una vez evaporado el disolvente, el residuo se redisolvió en acetonitrilo, y la disolución se lavó con pequeñas porciones de hexano. La purificación del crudo así obtenido en columna cromatográfica de gel de sílice (H: AcOEt) permitió recuperar producto de partida (15.8 mg, 22%), y *exo*-nitrilo **198** [13.4 mg, 23% (30%)].

#### Método C en *t*-BuOH

A una disolución del bromuro **145** (130 mg, 0.48 mmol) en *t*-BuOH anh. (24 mL, 0.02 M) y en presencia de una cantidad catalítica de AIBN se adicionó *t*-butilisonitrilo (1.08 mL, 9.53 mmol, 20 equiv) a t.a. Se burbujeó entonces argón en la disolución, durante 15 min, y se adicionó lentamente durante 6 h bajo reflujo una disolución de H<sub>2</sub>SnBu<sub>3</sub> (0.20 mL, 0.71 mmol, 1.5 equiv) y una cantidad catalítica de AIBN en tolueno (1 mL). Tras 19 h de reacción a esta temperatura, la mezcla se dejó enfriar a t.a., y el disolvente fue evaporado. Tras adición de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y una disolución de NH<sub>3</sub> al 3% en agua, la mezcla fue agitada vigorosamente, adicionándose posteriormente NaCl, disol. sat. ac., y extrayéndose la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x4). Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el disolvente fue evaporado. El residuo resultante se disolvió en éter, y se adicionó una disolución de I<sub>2</sub>/éter, hasta coloración permanente. La disolución se lavó entonces con KF, disol. ac sat., y el disolvente evaporado. El residuo se redisolvió en acetonitrilo, y se lavó con pequeñas fracciones de hexano (x3). El crudo resultante (96 mg) se purificó en columna cromatográfica de gel de sílice, dando lugar a 39.8 mg [38% (39%)] de *exo*-nitrilo **198**, 2 mg [1.8% (1.9%)] de *endo*-nitrilo **199**, y 2 mg de producto de partida.

#### Síntesis de la bis(trifluoro)acetamida **191**

Una disolución de 30 mg (0.11 mmol) de la amina **189** en piridina (2 mL) y anhídrido trifluoroacético (2 mL, 14.4 mmol) se agitó a t.a. durante 24 h. Pasado este tiempo se evaporaron los disolventes a presión reducida codestilando con tolueno. El crudo resultante se purificó en columna cromatográfica de gel de sílice (100:3:0.5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub>) para dar lugar a 34 mg (83%) de la bis(trifluoro)acetamida **191**. N-(*t*-butil)-2,2,2-trifluoro-N-[[7-(2,2,2-trifluoroacetil)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-exo-il]metil] acetamida **191** [asignaciones marcadas con (\*) pueden ser intercambiadas. Valores con (‘) indican invertómeros, allí donde son distinguibles]. Sólido amarillo, PF 111-113 °C ; IR (KBr)  $\nu$  2968, 1687, 1470, 1191, 1147 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  4.81-4.75 (m, H1), 4.54 (s, H4), 4.51 (d, *J* = 4.4 Hz, H1’), 4.23-4.18 (s ancho, H4’), 3.64 (dd, *J* = 5.1, 15.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N), 3.54 (dd, *J* = 6.6, 15.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N’), 3.23 (dd, *J* = 10.4, 15.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N), 3.17 (dd, *J* = 8.5, 15.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N’), 2.32-2.16 (m, H2, ambos invertómeros), 1.97-1.81 (m, 2H5\*, ambos invertómeros), 1.77-1.66 (m, H3B, ambos invertómeros), 1.66-1.52 (m, 2H6, H3B, ambos invertómeros), 1.48, 1.46 (2s, *t*Bu, ambos invertómeros); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  158.0 (c, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 34.1 Hz, NCOCF<sub>3</sub>), 153.8 (c, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 37.3 Hz, NCOCF<sub>3</sub>), 116.5 (c, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 288.1 Hz, NCOCF<sub>3</sub>), 60.6 (C1), 59.6, 59.5 [C(CH<sub>3</sub>), ambos invertómeros], 57.9, 57.4 (C4, ambos invertómeros), 55.3 (C1’), 47.6 (c, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3.0 Hz, CH<sub>2</sub>N), 47.5 [s ancho, (CH<sub>2</sub>N)’], 45.1, 43.7 (C2, ambos invertómeros), 34.9, 32.6 (C3, ambos invertómeros), 30.3, 30.2 (C5\*, ambos invertómeros), 28.3 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 28.2, 28.1 (C6\*, ambos invertómeros); EM (ES) *m/z* [M-55]<sup>+</sup> 319.0, [M+1]<sup>+</sup> 375.2, [M+23]<sup>+</sup> 397.0. Análisis Elemental: Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 48.13; H, 5.39; N, 7.48. Experimental: C, 48.30; H, 5.15; N, 7.41.

### V.D.2.b.ii. Síntesis del tetrazol **193** y el oxadiazol **195**.

#### Síntesis del tetrazol **192**.

A una disolución del nitrilo **187** (34.3 mg, 0.16 mmol) en tolueno anhidro (0.6 mL, 0.26 M) en un tubo dispuesto de cierre con rosca, se añadió, bajo atmósfera de argón, TMSN<sub>3</sub> (0.05 mL, 0.36 mmol, 2.3 equiv) y Bu<sub>2</sub>SnO (25 mg, 0.098 mmol, 0.63 equiv). Tras argonizar durante unos minutos, se asegura el cierre y se calentó en un baño de silicona a 120 °C tras una pantalla protectora. Tras unos minutos de calentamiento, la suspensión que forma el óxido de estaño en tolueno se disolvió completamente. Se calentó durante 19 h a esta temperatura y se dejó enfriar pasado este tiempo. El crudo se evaporó tras lavar el tubo de reacción con metanol, y el residuo resultante se redisolvió en AcOEt y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. al 10% (x2). Los extractos acuosos se acidificaron hasta pH=2 con HCl ac. al 5% y se extrajo con AcOEt (x3). El secado de la fase orgánica se hizo sobre MgSO<sub>4</sub>. El crudo así obtenido (46 mg) se purificó en columna cromatográfica de gel de sílice (10% → 20% DCM:MeOH). Se obtuvo 35.6 mg (87%) del tetrazol esperado **192**. 2-exo-(2H-Tetrazol-5-il)-7-(trifluoroacetil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (**192**): aceite incoloro; IR (entre cristales)  $\nu$  3416, 2963, 1693, 1471, 1247, 1194, 1155 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.47 (s ancho, 1H, NH), 5.06-4.98 (m, H1, inv. may.), 4.97-4.89 (m, H4, inv. min.), 4.74 (s ancho, H4, inv. may.), 4.59 (s ancho, H1, inv. min.), 3.76 (dd,  $J$ = 4.4, 8.8 Hz, 1H, H2, inv. min.), 3.63 (dd,  $J$ = 5.1, 8.2 Hz, 1H, H2, inv. may.), 2.50-2.14 (m, 2H, 2xH3), 2.14-1.66 (m, 4H, 2xH5, 2xH6); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  159.9, 159.6 (C5', ambos invertómeros), 153.4 (c, <sup>2</sup> $J_{C-F}$ = 37.4 Hz, NCOCF<sub>3</sub>, inv. may.), 153.3 (c, <sup>2</sup> $J_{C-F}$ = 37.9 Hz, NCOCF<sub>3</sub>, inv. min.), 116.4 (c, <sup>1</sup> $J_{C-F}$ = 287.4 Hz, NCOCF<sub>3</sub>, inv. may.), 116.2 (c, <sup>1</sup> $J_{C-F}$ = 287.8 Hz, NCOCF<sub>3</sub>, inv. min.), 62.6 (C1, inv. min.), 59.8 (C1, inv. may.), 57.8 (C4, inv. min.), 55.6 (C4, inv. may.), 39.1 (C2, inv. min.), 37.8 (C3, inv. min.), 37.3 (C2, inv. may.), 35.0 (C3, inv. may.), 29.8 (C5\*, inv. min.), 29.6 (C5\*, inv. may.), 27.9 (C6\*, inv. min.), 27.8 (C6\*, inv. may.). EM (ES)  $m/z$  [M+1]<sup>+</sup> 262.0, [M+23]<sup>+</sup> 284.0, [2M+23]<sup>+</sup> 545.0. Análisis Elemental: Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O: C, 41.38; H, 3.86; N, 26.81. Experimental: C, 41.11; H, 3.75; N, 26.70.

#### Desprotección del tetrazol **192**.

A una disolución del tetrazol **192** (13.7 mg, 0.05 mmol) en una mezcla de 1 mL de metanol y 0.5 mL de agua destilada se añadió 36.6 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.26 mmol, 5 equiv) y se agitó a t.a. durante 24 h. Se evaporaron los disolventes a presión reducida y el crudo resultante se purificó por columna cromatográfica en gel de sílice (30% DCM:MeOH) dando lugar a 7.1 mg (82%) de la amina libre **193**. 2-exo-(2H-tetrazol-5-il)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano **193**: sólido blanco; descompone a 290 °C; IR (KBr)  $\nu$  3430, 3134, 2961, 2498, 1635, 1472, 1388 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz)  $\delta$  4.92 (s, 2H, 2xNH), 4.42 (d,  $J$ = 3.8 Hz, 1H, H1), 4.27 (t,  $J$ = 4.2 Hz, 1H, H4), 3.52 (dd,  $J$ = 5.0, 9.3 Hz, 1H, H2), 2.36 (dd,  $J$ = 9.3, 13.3 Hz, 1H, H3<sub>endo</sub>), 2.22 (dm,  $J$ = 13.3 Hz, 1H, H3<sub>exo</sub>), 2.18-1.79 (m, 4H, 2xH5, 2xH6); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz)  $\delta$  164.6 (C5'), 64.5 (C1), 60.0 (C4), 38.6 (C2), 36.8 (C3), 27.8, 27.6 (C5, C6); EM (ES)  $m/z$  [M+1]<sup>+</sup> 166.1, [M+23]<sup>+</sup> 188.1. HRMS calculado para C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub> 166.1087 (M + H<sup>+</sup>), experimental 166.1077 (M + H<sup>+</sup>).

#### Síntesis del oxadiazol **194**.

Una disolución del tetrazol **192** (30 mg, 0.11 mmol) en 0.4 mL de anhídrido acético (4.23 mmol, 37.0 equiv) se calentó a 135 °C durante 1 h. Se añadió hielo en agua y los disolventes se evaporan a presión reducida. El residuo resultante se purificó en columna cromatográfica de gel de sílice, dando lugar a 20.7 mg (66%) de oxadiazol **194**. 2-exo-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(trifluoroacetil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (**194**) [las señales duplicadas indican presencia de invertómeros, que están marcados con (°)].



Asignaciones marcadas con (\*) son intercambiables]: Aceite incoloro; IR (entre cristales)  $\nu$  2964, 1697, 1595, 1568, 1461, 1249, 1192, 1145  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  4.93 (s, 1H, 2 invertómeros, H1\*, H4\*), 4.68 (s, 1H, 2 invertómeros, H1<sup>s\*</sup>, H4<sup>s\*</sup>), 3.31 (dd,  $J$  = 4.8, 8.9 Hz, 1H, H2), 3.24 (dd,  $J$  = 4.6, 9.0 Hz, 1H, H2<sup>s</sup>), 2.50, 2.49 (2s, 3H, 2 invertómeros,  $\text{CH}_3$ ), 2.55-2.37 (m, 1H, H3<sub>exo</sub>), 2.17-1.89 (m, 3H, H3<sub>endo</sub>, H5<sub>exo</sub>, H6<sub>exo</sub>), 1.87-1.63 (m, 2H, H5<sub>endo</sub>, H6<sub>endo</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  166.9, 166.8 (C2'), 164.6, 164.5 (C5'), 153.1 (c,  $^2J_{\text{C-F}}$  = 37.6 Hz,  $\text{NCOCF}_3$ ), 152.9 (c,  $^2J_{\text{C-F}}$  = 37.5 Hz,  $\text{NCOCF}_3$ ), 116.4 (c,  $^1J_{\text{C-F}}$  = 288.0 Hz,  $\text{NCOCF}_3$ ), 116.2 (c,  $^1J_{\text{C-F}}$  = 288.2 Hz,  $\text{NCOCF}_3$ ), 60.8 (c,  $^3J_{\text{C-F}}$  = 2.6 Hz, C1<sup>s\*</sup>), 58.8 (C1\*), 57.0 (c,  $^3J_{\text{C-F}}$  = 2.8 Hz, C4<sup>s\*</sup>), 55.0 (C4\*), 40.3, 38.6 (C2), 35.7, 33.9 (C3), 30.2, 30.1 (C5\*), 27.9 (C6\*), 11.2, 11.0 ( $\text{CH}_3$ ); EM (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  276.2,  $[\text{M}+23]^+$  298.3,  $[2\text{M}+23]^+$  573.5. Análisis Elemental: Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 48.00; H, 4.39; N, 15.27. Experimental: C, 48.04; H, 4.81; N, 15.38.

#### Desprotección del oxadiazol **194**.

A una disolución de la trifluoroacetamida (6 mg, 0.02 mmol) en 0.1 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  dest. y 0.25 mL de metanol (0.06 M) se añadió 15.5 mg de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.112 mmol, 5.1 equiv) y se dejó reaccionar a t.a. durante 15 h. Se evaporaron los disolventes a presión reducida y se purificó el crudo en columna cromatográfica en gel de sílice (5% DCM:MeOH). Se obtuvo así 3 mg (77%) del producto desprotegido **195**. 2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (**195**): aceite amarillo;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  3.91-3.85 (m, 2H, H1, H4), 3.13 (dd,  $J$  = 4.9, 8.8 Hz, 1H, H2), 2.51 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.50 (s ancho, 1H, NH), 2.08 (dm,  $J$  = 12.5 Hz, 1H, H3<sub>exo</sub>), 1.96 (dd,  $J$  = 8.8, 12.5 Hz, 1H, H3<sub>endo</sub>), 1.86-1.71 (m, 2H, H5<sub>exo</sub>, H6<sub>exo</sub>), 1.55-1.39 (m, 2H, H5<sub>endo</sub>, H6<sub>endo</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  169.4, 164.1 (C2', C5'), 61.1, 56.5 (C1, C4), 39.9 (C2), 36.9 (C3), 29.3, 28.9 (C5, C6), 11.2 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$  180.1131 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ), experimental 180.1125 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

#### V.D.2.c. Adición a acrilonitrilo y síntesis del tetrazol **202**.

**Reacción a menor concentración.** A una disolución de bromuro ciclado **144** (195 mg, 0.72 mmol) y una punta de espátula de AIBN en tolueno (36 mL, 0.02 M), argonizada durante 20 min se añadió acrilonitrilo (0.24 mL, 3.58 mmol, 5 equiv) a t.a. Se aumentó la temperatura hasta 85 °C y sobre esta mezcla se adicionó sobre 4 h una disolución previamente preparada y argonizada de hidruro de tributilestano (0.22 mL, 0.788 mmol) y una punta de espátula de AIBN en tolueno (1.4 mL). Tras 1.5 h del fin de la adición, se dejó enfriar a t.a. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se redisolvió el residuo en éter. Se añadió una disolución de yodo en éter hasta coloración permanente, y se lavó con disol. ac. sat. de KF (x2). La fase etérea se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se evaporó el disolvente. El residuo se redisolvió en acetonitrilo y se lavó con pequeñas fracciones de hexano. El análisis de GC/MS de una muestra del crudo tras evaporación del disolvente (204 mg) mostró el producto de monoaddición como producto mayoritario (63%), acompañado de los dos diastereoisómeros posibles resultantes de la adición de dos moléculas de acrilonitrilo (23.5%), así como los cuatro isómeros posibles del producto de triple adición de acrilonitrilo (6.2% en total). El crudo se sometió a purificación en columna cromatográfica de gel de sílice (0.25 % DCM:MeOH), que permitió obtener muestras puras de los productos detectados en el análisis de GC/MS. Así, se obtuvo 66.3 mg (38%) del producto de monoaddición, 15.7 mg (t50-53) (7.3%) del producto de doble adición, y 13 mg (5.2%) del producto de adición de tres moléculas de acrilonitrilo, además de 34.5 mg de mezcla de producto de monoaddición y de doble adición. **Producto de monoaddición (200)**: aceite incoloro; IR (entre cristales)  $\nu$  2956, 2247, 1691, 1468, 1195, 1146  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4.77 (t,  $J$  = 4.7 Hz, H1\*, inv. may.), 4.56-4.51 (m, H1\*, inv. min., H4\*, inv. may.), 4.27-4.22 (m, H4\*,

inv. min.), 2.48-2.30 (m, 2H, 2xH2'), 2.12-2.00 (m, 1H, H2), 1.98-1.33 (m, 8H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  153.5 (c,  $^2J_{\text{C-F}} = 37.3$  Hz,  $\text{NCOCF}_3$ ), 119.1 (CN, inv. may.), 119.0 (CN, inv. min.), 116.6 (c,  $^1J_{\text{C-F}} = 288.2$  Hz,  $\text{NCOCF}_3$ , inv. may.), 116.5 (c,  $^1J_{\text{C-F}} = 288.3$  Hz,  $\text{NCOCF}_3$ , inv. min.), 60.9 (c,  $^4J_{\text{C-F}} = 2.4$  Hz, C1\*, inv. min.), 58.5 (C1\*, inv. min.), 57.6 (c,  $^4J_{\text{C-F}} = 2.6$  Hz, C4\*, inv. may.), 55.3 (C4\*, inv. may.), 42.3, 40.9 (C2), 37.8, 35.8, 30.4, 30.2, 30.1, 30.0, 28.0, 27.9, 15.4 (C2', inv. may.), 15.2 (C2', inv. min.); EM (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  247.0,  $[\text{M}+23]^+$  269.0. Microanálisis. Teórico para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ : C, 53.66; H, 5.32; N, 11.38. Experimental: C, 53.45; H, 5.21; N, 11.36. *Producto de adición doble*: Aceite incoloro;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  4.80-4.75, 4.58-4.50, 4.30-4.23 (3 m, 2H, H1, H4, ambos invertómeros), 2.72-2.52 (m, 3H), 2.21-2.11 (m, 1H), 2.04-1.83 (m, 6H), 1.74-1.30 (m, 4H); EM (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  300.0,  $[\text{M}+23]^+$  322.0. *Producto de adición triple*: Aceite incoloro;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  4.81-4.75, 4.59-4.52, 4.30-4.24 (3 m, 2H, H1, H4, ambos invertómeros), 3.09-2.56 (m, 3H), 2.22-1.82 (m, 8H), 1.75-1.32 (m, 6H); EM (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  353.0,  $[\text{M}+23]^+$  375.0.

*Reacción a mayor concentración*. A una disolución del bromuro de partida (112 mg, 0.41 mmol) en tolueno anhidro (1 mL, 0.4 M) bajo argón y a t.a. se añadió una punta de espátula de AIBN, tras lo cual se burbujeó argón durante 15 min y se añadió acrilonitrilo (0.14 mL, 2.12 mmol, 5 equiv). En otro matraz bajo argón se disolvió una punta de espátula de AIBN en tolueno anhidro (0.7 mL) y se adicionó  $\text{HSnBu}_3$  (0.13 mL, 0.47 mmol, 1.1 equiv). Tras desoxigenar esta disolución durante un tiempo similar, se añadió lentamente a la primera durante 2 h bajo calentamiento a 90 °C. Una vez acabada la adición se mantuvo la calefacción durante 22 h más. Se dejó entonces enfriar la disolución a t.a., y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se redisolvió en éter, y se añadió una disolución de yodo en éter hasta la coloración permanente, lavándose entonces con pequeños volúmenes de una disolución acuosa saturada de KF. La fase etérea se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en acetonitrilo y se lavó con pequeños volúmenes de hexano. La fracción de acetonitrilo, una vez evaporada, fue analizada por GC/MS, que reveló un 84% de producto de monoaddición y ausencia de trazas tanto de adiciones múltiples como del producto reducido.

#### Síntesis del tetrazol **201**.

A una disolución del nitrilo **200** (36.1 mg, 0.147 mmol) en 0.5 mL de tolueno anh. (0.29 M) en un tubo roscado se añadió, bajo argón,  $\text{TMSN}_3$  (0.04 mL, 0.293 mmol, 2.0 equiv) y  $\text{Bu}_2\text{SnO}$  (19.2 mg, 0.076 mmol, 0.51 equiv). Tras argonizar de nuevo el tubo roscado, se aseguró el cierre y se calentó a 120 °C durante 23 h. Se evaporaron los disolventes a presión reducida, se redisolvió el residuo en  $\text{AcOEt}$  y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  ac. al 10% (x2). Los extractos acuosos se acidificaron hasta pH 2 con  $\text{HCl}$  ac. al 5%, y se extrajeron con  $\text{AcOEt}$  (x3). Las fases orgánicas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y tras filtrar y evaporar el disolvente a presión reducida, se purificó el crudo en columna cromatográfica en gel de sílice (6%  $\text{DCM}:\text{MeOH}$ ), obteniéndose 36.5 mg (86%) del tetrazol esperado **201**. 2-exo-[2-(2H-tetrazol-5-il)etil]-7-(trifluoroacetil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (**201**): [Las asignaciones marcadas con (\*) y (') son intercambiables dentro de cada grupo. Cuando se indica el valor de la integral, ambos invertómeros están incluidos en la señal. (') indica cadenas laterales]: aceite amarillo;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4.74 (d,  $J = 4.6$  Hz, H1\*, inv. min.), 4.58-4.51 (m, H1\*, H4\*, invertómeros mayoritarios), 4.30-4.26 (m, H4\*, inv. min.), 3.13-3.02 (m, 2H, 2xH2'), 2.03-1.39 (m, 10H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  156.1 (ancho, tetrazol), 153.5 (c,  $^2J_{\text{C-F}} = 37.5$  Hz,  $\text{NCOCF}_3$ , inv. may.), 153.1 (c,  $^2J_{\text{C-F}} = 37.1$  Hz,  $\text{NCOCF}_3$ , inv. min.), 116.6 (c,  $^1J_{\text{C-F}} = 287.5$  Hz,  $\text{NCOCF}_3$ , inv. may.), 116.5 (c,  $^1J_{\text{C-F}} = 287.9$  Hz,

NCOCF<sub>3</sub>, inv. min.), 61.6 (C1\*, inv. min.), 59.1 (C1\*, inv. may.), 58.1 (C4\*, inv. min.), 55.8 (C4\*, inv. may.), 42.6 (C2, inv. min.), 41.4 (C2, inv. may.), 37.9 (C3\*, inv. may.), 35.8 (C3\*, inv. min.), 33.0 (C5\*, inv. may.), 32.7 (C5\*, inv. min.), 30.0 (C6\*, inv. min.), 29.8 (C6\*, inv. may.), 27.9 (C1', inv. min.), 27.8 (C1', inv. may.), 21.5 (C2', inv. may.), 21.1 (C2', inv. min.); HRMS calculado para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O 290.1223 (M + H<sup>+</sup>), experimental 290.1225 (M + H<sup>+</sup>).

#### *Desprotección del tetrazol 201.*

A una disolución de la amida **201** (15.3 mg, 0.053 mmol) en metanol: agua (5:2, 0.85 mL, 0.062 M) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (38.1 mg, 0.276 mmol, 5.2 equiv) y se dejó agitando la mezcla resultante durante 16 h a t.a., tras lo cual se evaporaron los disolventes y se sometió a separación cromatográfica en columna de gel de sílice utilizando como eluyente DCM: MeOH al 25%. Se obtuvieron 9.4 mg (92%) de la amina libre **202**. 2-exo-[2-(2H-tetrazol-5-il)etil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (**202**): [(') hace referencia a la cadena lateral] sólido blanco, descompone alrededor de 240 °C; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 4.09 (t, J= 4.3 Hz, 1H, H4), 3.86 (d, J= 3.9 Hz, 1H, H1), 2.77 (t, J= 7.5 Hz, 2H, 2xH2'), 1.97-1.75 (m, 5H, H1'A, H2, H3<sub>endo</sub>, H5<sub>exo</sub>, H6<sub>exo</sub>), 1.67-1.54 (m, 3H, H1'B, H5<sub>endo</sub>, H6<sub>endo</sub>), 1.50-1.45 (m, 1H, H3<sub>exo</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz) δ 162.4, 62.7 (C1), 60.2 (C4), 40.2 (C2), 36.4 (C3), 34.6 (C1'), 28.3, 27.1 (C5, C6), 23.8 (C2'); HRMS calculado para C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub> 194.1400 (M + H<sup>+</sup>), experimental 194.1401 (M + H<sup>+</sup>).

#### *V.D.2.d. Resultados preliminares de la adición del bromuro 144 a aliltributilestaño y piridina en condiciones radicalicas.*

##### *Reacción con aliltributilestaño.*

A una disolución de bromuro **144** (92 mg, 0.34 mmoles) en tolueno anh. y desoxigenado (0.34 mL, 1 M) en un matraz de dos bocas dispuesto de un refrigerante, se añadió a t.a. AIBN (9 mg, 0.05 mmoles, 0.16 equiv) y aliltributilestaño (0.22 mL, 0.68 mmol, 2 equiv). Se burbujeó argón en la disolución durante 15 min, tras lo cual se calentó a 80 °C durante 9 h. La mezcla, una vez a t.a., se evaporó a presión reducida. El residuo se redisolvió en acetonitrilo y se lavó con pequeños volúmenes de hexano (x3), evaporándose a continuación la fracción de acetonitrilo. La purificación en columna cromatográfica (10% Hex:AcOEt) del crudo resultante dio lugar a la recuperación de 3.7 mg (4%) del producto de partida y a 10 mg (13%) del producto de alilación **203**, que descompuso antes de poder ser analizado completamente. 1-(2-alil-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2,2,2-trifluoroetanona (**203**): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 5.81-5.59 (m, 1H), 5.12-5.00 (m, 2H), 4.74 (t, J= 4.5 Hz, 1H, inv. may.), 4.56-4.51 (m, 1H, inv. min.), 4.51-4.46 (m, 1H, inv. min.), 4.29-4.23 (m, 1H, inv. may.), 2.22-1.30 (m, 9H).

##### *Reacción con piridina.*

A una disolución de bromuro **144** (142 mg, 0.52 mmol) en tolueno anh. desoxigenado (26 mL, 0.02 M) se añadió una cantidad catalítica de AIBN y 0.21 mL (2.60 mmol, 5 equiv) de piridina anhidra. A continuación se burbujeó argón en el seno de la disolución durante 10-15 min. Sobre esta disolución se adicionó lentamente una disolución de HSnBu<sub>3</sub> (0.16 mL, 0.58 mmol, 1.1 equiv) y una cantidad catalítica de AIBN en tolueno anh. (1.5 mL) durante 4.5 h a 90 °C. Se calentó entonces a esta temperatura durante 22 h, y se dejó enfriar a t.a. Tras evaporar el disolvente a presión reducida, se redisolvió el residuo en éter, y se añadió una disolución de yodo en éter hasta coloración permanente, lavándose a continuación con una disolución de KF, disol. ac. sat (x2). Tras secado de la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, filtración y evaporación del disolvente, el residuo se redisolvió en acetonitrilo y se lavó con pequeñas fracciones de hexano. El crudo obtenido fue una mezcla compleja de la que no se aisló (columna cromatográfica en gel de sílice, DCM) ningún producto mayoritario.

## V.E. Ciclación radicalica intramolecular: Síntesis de análogos conformacionalmente restringidos

### V.E.1. Reacción radicalica intramolecular del carbamato azabíclico 141.

#### Adición lenta

A una disolución del bromuro **141** (58 mg, 0.17 mmol) en 8 mL (0.02 M) de tolueno anh. se añadió una punta de espátula de AIBN y se desoxigenó con corriente de argón. Se preparó paralelamente una disolución de HSnBu<sub>3</sub> (0.07 mL, 0.25 mmol, 1.5 equiv) en tolueno anh. desoxigenado (2 mL) con una punta de espátula de AIBN. Esta disolución se adicionó sobre un período de 14 h sobre la disolución del bromuro, bajo calentamiento a 95 °C. Una vez acabada la adición se calentó a esta temperatura durante 10 h más. Se dejó entonces enfriar la disolución a t.a. y se evaporó el tolueno a presión reducida. El residuo se redisolvió en éter y se lavó con KF, disol. sat. ac. Tras secar la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtración y evaporación del disolvente, el crudo obtenido se purificó por columna cromatográfica en gel de sílice (20% → 50% Hex: AcOEt), obteniéndose 16 mg de producto de reducción **204** (36%), una mezcla 4:1 de producto de partida y producto de reducción (11 mg), 2 mg de alcohol **205** (6 %), y 2.6 mg de alcohol **206** (4%). (6-Cloropiridin-3-il)metil 7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato (**204**): sólido blanco, PF 87-89 °C; IR (KBr)  $\nu$  3043, 2955, 1705, 1460, 1154 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.39 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H, H2'), 7.67 (dd, *J*= 2.4, 8.1 Hz, 1H, H4'), 7.32 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H, H5'), 5.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.28 (s, 2H, H1, H4), 1.81-1.70 (m, 4H), 1.48-1.38 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  154.9 (NCOO), 151.2 (C6'), 149.4 (C2'), 138.8 (C4'), 131.6 (C3'), 124.3 (C5'), 63.4 (CH<sub>2</sub>O), 56.4 (C1, C4), 29.8 (4xCH<sub>2</sub>); EM (ES) *m/z* [M+1]<sup>+</sup> 267.3/269.2, [M+23]<sup>+</sup> 289.2/291.3, [2M+23]<sup>+</sup> 555.5/557.5. Microanálisis. Teórico para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 58.54; H, 5.67; N, 10.50. Experimental: C, 58.42; H, 5.60; N, 10.75. (6-cloropiridin-3-il)metil 2-exo-hidroxi-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato (**205**): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.41 (d, *J*= 2.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J*= 2.5, 8.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.34 (t, *J*= 4.7 Hz, 1H), 4.20 (d, *J*= 4.8 Hz, 1H), 3.95 (td, *J*= 1.8, 6.7 Hz, 1H), 1.88 (dd, *J*= 6.8, 13.1 Hz, 1H), 1.82-1.54 (m, 4H), 1.36-1.24 (m, 2H); EM (ES) *m/z* [M+1]<sup>+</sup> 283.0/285.0, [M+23]<sup>+</sup> 305.0/307.0. (6-Cloropiridin-3-il)metil 2-endo-hidroxi-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato (**206**): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.40 (d, *J*= 2.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J*= 2.5, 8.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.42-4.31 (m, 1H), 4.28-4.18 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 2H), 1.88-1.72 (m, 1H), 1.72-1.50 (m, 3H), 1.11 (dd, *J*= 3.4, 12.7 Hz, 1H); EM (ES) *m/z* [M+1]<sup>+</sup> 283.0/285.0, [M+23]<sup>+</sup> 305.0/307.0.

#### Adición rápida

A una disolución de bromuro **141** (52 mg, 0.15 mmol) en 7.5 mL de tolueno anh. (0.02 M) se añadió una punta de espátula de AIBN, burbujeándose a continuación argón en la disolución. Se preparó una disolución de HSnBu<sub>3</sub> (0.07 mL, 0.25 mmol, 1.7 equiv) y AIBN en tolueno anh. (0.5 mL), que tras desoxigenar se añadió en una única adición sobre la disolución del bromuro. Seguidamente se calentó el matraz con la disolución resultante a reflujo durante 3 h. Tras dejar enfriar a t.a., se evaporó el disolvente a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en éter. La disolución se lavó con pequeñas fracciones de KF al 10%, disol. ac. (x2). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y tras evaporación el residuo se purificó en columna cromatográfica de gel de sílice (20% Hex: AcOEt) previamente tratada con una disolución al 1% de Et<sub>3</sub>N en hexano y lavada posteriormente con 3 volúmenes de hexano. Se obtuvo así 34 mg del producto de reducción **204** (84%), así como 2.6 mg del producto de doble reducción **209** (8%). Piridin-3-ilmetil 7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato (**209**): aceite amarillo; IR (entre cristales)  $\nu$  2950, 1705, 1429 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)

$\delta$  8.63 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H, H2'), 8.57 (dd,  $J$  = 4.8 Hz, 1H, H6'), 7.70 (dm,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, H4'), 7.30 (dd,  $J$  = 4.8, 7.7 Hz, 1H, H5'), 5.13 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.30 (s, 2H, H1, H4), 1.84-1.71 (m, 4H), 1.50-1.35 (m, 4 H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  155.2 (c, NCOO), 149.6 (C2'), 149.5 (C6'), 135.9 (C4'), 132.7 (C3'), 123.6 (C5'), 64.3 (CH<sub>2</sub>O), 56.4 (C1, C4), 29.9 (ancho, C2, C3, C5, C6); EM (ES)  $m/z$  [M+1]<sup>+</sup> 233.1, [M+23]<sup>+</sup> 255.1. HRMS calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 233.1284 (M + H<sup>+</sup>), experimental 233.1283 (M + H<sup>+</sup>).

*Acetilación de los alcoholes 205 y 206.*

*Síntesis del acetato 207.*

A una disolución del alcohol **205** (14.9 mg, 0.05 mmol) en 2 mL de piridina se añadió 2 mL de anhídrido acético y la disolución resultante se agitó a t.a. durante 21 h. Pasado este tiempo se evaporaron los disolventes a presión reducida, codestilando con tolueno. El residuo obtenido se purificó en columna cromatográfica de gel de sílice dando lugar a 15 mg (88%) del producto acetilado esperado. (6-cloropiridin-3-il)metil 2-exo-(acetiloxi)-7-azabibciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato (**207**): Aceite; IR (entre cristales)  $\nu$  3086, 2955, 1738, 1709, 1590, 1568, 1462, 1409, 1377, 1317, 1243, 1099 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.40 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H, H2'), 7.68 (dd,  $J$  = 2.4, 8.2 Hz, 1H, H4'), 7.33 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, H5'), 5.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.73 (dd,  $J$  = 2.4, 7.0 Hz, 1H, H2), 4.42-4.30 (m, 2H, H1, H4), 2.03-1.87 (m, 4H, CH<sub>3</sub>, H3<sub>endo</sub>), 1.87-1.61 (m, 3H, H3<sub>exo</sub>, H5<sub>exo</sub>, H6<sub>exo</sub>), 1.47-1.29 (m, 2H, H5<sub>endo</sub>, H6<sub>endo</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  170.9 (COO), 155.1 (NCOO), 151.4 (C6'), 149.5 (C2'), 138.8 (C4'), 131.5 (C3'), 124.3 (C5'), 76.5 (C2), 63.6 (CH<sub>2</sub>O), 60.5, 55.4 (C1, C4), 39.0 (C3), 28.5, 24.7 (C5, C6), 21.2 (CH<sub>3</sub>); EM (ES)  $m/z$  [M+1]<sup>+</sup> 325.3/327.2, [M+23]<sup>+</sup> 347.2/349.2. Microanálisis. Teórico para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 55.48; H, 5.28; N, 8.63. Experimental: C, 55.76; H, 5.19; N, 8.71.

*Síntesis del acetato 208.*

A una disolución del alcohol **206** (6.8 mg, 0.02 mmol) en 2 mL de piridina se añadió 2 mL de anhídrido acético. La mezcla se agitó a t.a. durante 21 h, se evaporaron los disolventes, se codestiló con tolueno, y el residuo resultante se purificó en cromatográfica de gel de sílice (25% Hex: AcOEt) obteniéndose 6.9 mg (88%) del alcohol acetilado esperado. (6-cloropiridin-3-il)metil 2-endo-(acetiloxi)-7-azabibciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato (**208**): sólido blanco, PF 92-94 °C; IR (KBr)  $\nu$  3023, 2963, 1732, 1704, 1590, 1571, 1465, 1412, 1376, 1308, 1264, 1240, 1116 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8.40 (dd,  $J$  = 0.8, 2.3 Hz, 1H, H2'), 7.68 (dd,  $J$  = 2.7, 8.2 Hz, 1H, H4'), 7.34 (dd,  $J$  = 0.8, 8.2 Hz, 1H, H5'), 5.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.99-4.90 (m, 1H, H2), 4.48 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 1H, H1), 4.31-4.24 (m, 1H, H4), 2.54-2.25 (m, 1H, H3<sub>exo</sub>), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.96 (ddd,  $J$  = 3.9, 9.0, 12.7 Hz, 1H, H6<sub>endo</sub>), 1.87-1.75 (m, 1H, H5<sub>exo</sub>), 1.71-1.59 (m, 1H, H6<sub>exo</sub>), 1.54 (ddd,  $J$  = 4.3, 9.0, 11.7 Hz, 1H, H5<sub>endo</sub>), 1.24 (dd,  $J$  = 3.5, 13.3 Hz, 1H, H3<sub>endo</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  170.8 (COO), 154.8 (NCOO), 151.5 (C6'), 149.6 (C2'), 138.9 (C4'), 131.3 (C3'), 124.4 (C5'), 72.7 (C2), 63.7 (CH<sub>2</sub>O), 58.2 (C1), 57.0 (C4), 37.0 (C3), 29.4 (C5), 22.2 (C6), 21.1 (CH<sub>3</sub>); EM (ES)  $m/z$  [M+1]<sup>+</sup> 325.2/327.2, [M+23]<sup>+</sup> 347.2/349.2. Microanálisis. Teórico para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 55.48; H, 5.28; N, 8.63. Experimental: C, 55.76; H, 5.16; N, 8.91.

## V.E.2. Reacción radicalica intramolecular de las amidas azabiciclicas 146 y 147.

*Reacción en condiciones radicalicas de la amida 146.*

A una disolución del bromuro **146** (68 mg, 0.30 mmol) en tolueno anh. (15 mL, 0.02 M) bajo argón se añadió una punta de espátula de AIBN y se desoxigenó la disolución burbujeando argón durante 10 min. Se adicionó durante 6 h y a reflujo una disolución preparada disolviendo HSnBu<sub>3</sub> (0.12 mL, 0.44 mmol, 1.5 equiv) y una punta de espátula

de AIBN en 2 mL de tolueno anh., disolución que fue argonizada también durante 10 min. Tras 3 h más de calentamiento se dejó enfriar la mezcla de reacción a t.a., y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se redisolvió en éter y se lavó con pequeños volúmenes de KF ac. al 10% (x4). Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y tras filtración y evaporación del disolvente se obtuvo un crudo complejo, que se purificó en columna cromatográfica en gel de sílice (7% → 40% Hex: AcOEt → 95:5:0.5 DCM: MeOH: NH<sub>3</sub>), no pudiéndose obtener ninguna fracción de masa considerable ni identificar ningún producto.

*Reacción en condiciones radicálicas de la amida 147.*

A una disolución del bromuro **147** (40 mg, 0.13 mmol) en tolueno anh. (6 mL, 0.02 M) se adicionó una punta de espátula de AIBN y se desoxigenó burbujeando argón durante 10 min. Se preparó una disolución de HSnBu<sub>3</sub> (0.05 mL, 0.19 mmol, 1.5 equiv) en 1.4 mL de tolueno anh., y se le añadió una punta de espátula de AIBN, desoxigenando la mezcla posteriormente durante 10 min. Esta disolución se adicionó sobre la primera en un periodo de 6 h, calentando a 120 °C. Se dejó entonces enfriar la mezcla de reacción a t.a., y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se redisolvió en éter y se agitó con KF ac. al 10% durante 12 h. Pasado este tiempo se extrajo la fase acuosa con éter (x3), y las fases orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Una vez filtrado el desecante y eliminado por destilación, el residuo obtenido se purificó en sucesivas columnas cromatográficas de gel de sílice (0.5% → 1% DCM: MeOH). Cada fracción obtenida mostraba presencia de derivados de estaño, por lo que se disolvieron en acetonitrilo, y se lavaron con pequeñas fracciones de hexano. Se obtuvo así 15.7 mg (52%) del producto reducido **210**, y 6.1 mg (24%) del producto de doble reducción **211**.

*7-[(2-cloropiridin-3-il)carbonil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (210)*: sólido blanco, PF 132-134 °C; IR (KBr)  $\nu$  3038, 2954, 1623, 1581, 1399, 1068 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.45 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H, ), 7.68 (dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 4.84 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.70 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.03-1.80 (m, 4H), 1.63-1.46 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  162.1 (N-C=O), 150.3 (C6'), 147.7 (C2'), 137.1 (C4'), 132.9 (C3'), 122.6 (C5'), 58.0 (C1\*), 53.6 (C4\*), 30.7 (2C), 29.2 (2C) (C2, C3, C5, C6); EM (ES) *m/z* [M+1]<sup>+</sup> 237.1, [M+23]<sup>+</sup> 259.0. Microanálisis. Teórico para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O: C, 60.89; H, 5.54; N, 11.84. Experimental: C, 60.65; H, 5.36; N, 11.71. *7-(piridin-3-ilcarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano(211)*: sólido blanco, PF 58-60 °C; IR (KBr)  $\nu$  3018, 2950, 1620, 1413, 1140 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.80 (s, 1H, H2'), 8.69 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H6'), 7.90 (dm, *J* = 7.8 Hz, 1H, H4'), 7.37 (dd, *J* = 5.0, 7.7 Hz, 1H, H5'), 4.78 (s ancho, 1H, H1\*), 4.11 (s ancho, 1H, H4\*), 2.08-1.70 (m, 4H), 1.61-1.46 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  166.1 (NCO), 151.5 (C6'), 148.8 (C2'), 135.7 (C4'), 132.2 (C3'), 123.6 (C5'), 59.2 (C1\*), 54.2 (C4\*), 30.8 (2xCH<sub>2</sub>), 28.9 (2xCH<sub>2</sub>); EM (ES) *m/z* [M+1]<sup>+</sup> 203.1, [M+23]<sup>+</sup> 225.1. Microanálisis. Teórico para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O: C, 71.26; H, 6.98; N, 13.85. Experimental: C, 70.98; H, 7.10; N, 13.56.

*Utilización de HSi[Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>].*

A una disolución del bromuro **147** (70 mg, 0.22 mmol) en tolueno anh. (11 mL, 0.02 M) se añadió una punta de espátula de AIBN y se desoxigenó durante al menos 10 min. Paralelamente, a una disolución de HSi[Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] (0.11 mL, 0.33 mmol, 1.5 equiv) en tolueno anh. (1.2 mL) se añadió una punta de espátula de AIBN, desoxigenándose la disolución durante 10 min. Esta disolución se adicionó sobre la primera lentamente, sobre un periodo de 5 h, manteniendo la temperatura a 120 °C. Una vez finalizada la adición, la mezcla se calentó durante 17 h a reflujo. Pasado este tiempo, se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó en columna

cromatográfica de gel de sílice (1% DCM: MeOH), dando lugar a 26 mg (49%) del producto reducido **210**.

### III.E.5. Reacción radicalica intramolecular de la amina **122**.

#### Adición lenta

A una disolución del producto **122** (48.4 mg, 0.160 mmol) en tolueno anhidro (8 mL, 0.02M) bajo argón y en un matraz dispuesto de refrigerante, se añadió una punta de espátula de AIBN recristalizado. La disolución se argonizó entonces durante 10 min. En otro matraz bajo argón, se mezcló una punta de espátula de AIBN en tolueno (1.6 mL) con hidruro de tributilestano (0.07 mL, 0.252 mmol, 1.57 equiv). Esta disolución (0.16 M), una vez argonizada durante 10 min, se añadió lentamente a la disolución del producto de partida durante 6 h bajo calentamiento a 120 °C. Tras 18 h más de calentamiento se apagó la calefacción y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se redisolvió en éter, y se le añadió poco a poco yodo en éter hasta que persistencia de la coloración. Se lavó entonces la mezcla con disol. ac. sat. de KF y la fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en acetonitrilo y se lavó con pequeños volúmenes de hexano. Se obtuvo así 45 mg de crudo, que se purificó en columna cromatográfica en gel de sílice en gradiente (0.1% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH → 0.5% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH), dando lugar a 7.6 mg de producto de partida recuperado y a una fracción más polar que fue repurificada por columna cromatográfica (2% → 4% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH), obteniéndose una mezcla inseparable de producto ciclado y producto de reducción **217** + **5** (14.8 mg), cuyo análisis por GC/MS reveló una proporción 5.6: 1. **217**: 26.99 min, EM *m/z* 222 (34), 220 (100), 205 (76), 152 (77); **5**: 26.04 min, EM *m/z* 224 (10), 222 (32), 193 (77), 166 (69), 126 (100). Mezcla **217** (2-cloro-5,7,8,9,9a,10-hexahidro-7,10-metanopirrolol[1,2-*g*]-1,6-naftiridina) + **5**: [Las asignaciones marcadas con \*, †, ‡, son intercambiables entre sí] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 8.34 (d, *J*= 1.7 Hz, 1H, H2', **5**), 7.88 (s ancho, 1H, H4', **5**), 7.33 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H, H3\*, **217**), 7.12 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H, H4\*, **217**), 4.36 (d, *J*= 18.3 Hz, 1H, H5A, **217**), 3.92 (d, *J*= 18.3 Hz, 1H, H5B, **217**), 3.61 (s ancho, 2H, CH<sub>2</sub>N, **5**), 3.51 (t, *J*= 4.4 Hz, 1H, H7, **217**), 3.30 (s ancho, 2H, H1, H4, **5**), 3.22 (d, *J*= 4.9 Hz, 1H, H9a\*, **217**), 3.11 (d, *J*= 7.1 Hz, 1H, H10\*, **217**), 2.01-1.34 (m; 6H, **217**; 8H, **5**); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 164.9 (**217**), 149.8 (C2', C6', **5**), 147.7 (**217**), 139.8 (C4', **5**), 136.6 (C3\*, **217**), 134.1 (C3', **5**), 127.4 (**217**), 124.4 (C5', **5**), 121.8 (C4\*, **217**), 64.7 (C7, **217**), 61.6 (C9a\*, **217**), 59.9 (C1, C4, **5**), 49.4 (C5, **217**), 48.5 (CH<sub>2</sub>N, **5**), 46.0 (C10\*, **217**), 39.4 (C8†, **217**), 30.9 (C9†, **217**), 27.0 (4C, **5**), 26.6 (C11†, **217**). El análisis por GC/MS de una muestra del crudo previa separación cromatográfica permitió un análisis detallado de los productos de la reacción. Además del producto de partida **122** (35%), se pudo detectar producto de reducción **5** (3%), y dos señales de 220 *m/z*, correspondientes a producto ciclado. Por su proporción relativa y el resultado de la columna cromatográfica se identificó como producto ciclado **217** el correspondiente a la señal más intensa (31%), y producto ciclado **218** a la de menor proporción en el crudo (5%). No se observó la presencia del producto de doble reducción en el análisis por GC/MS.

#### Adición rápida

A una disolución de la amina bicíclica **122** (33.5 mg, 0.11 mmol) en 2 mL de tolueno anh. (0.45 M) se añadió una punta de espátula de AIBN, y se burbujeó argón durante 15 min. Se adicionó entonces HSnBu<sub>3</sub>, (0.04 mL, 0.14 mmol, 1.3 equiv) burbujeando de nuevo tras la adición durante unos minutos. Se calentó la mezcla a reflujo durante 24 h, y se dejó enfriar a t.a. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y el residuo se redisolvió en éter, añadiéndose a continuación una disolución de yodo en éter, hasta

persistencia de la coloración. Se lavó la mezcla con KF, disol. sat. ac., y se secaron la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>. Tras evaporación del disolvente, se redisolvió el residuo en acetonitrilo, disolución que se lavó con pequeños volúmenes de hexano. El crudo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 0.5% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: CH<sub>3</sub>OH → 1% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: CH<sub>3</sub>OH), dando lugar a 9.1 mg (37%) del producto reducido esperado **5**, además de una fracción 1:1 (GC/MS) de producto reducido y producto ciclado (14.2 mg). El análisis por GC/MS del crudo de reacción previa separación cromatográfica reveló un 72% de **5**, 7% de producto ciclado, y 3% del producto de doble reducción. 7-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (**5**): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 8.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H2'), 7.87 (s ancho, 1H, H4'), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H5'), 3.59 (s ancho, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.28 (s ancho, 2H, H1, H4), 1.93-1.78 (m, 4H), 1.46-1.32 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 149.8 (C2', C6'), 139.7 (C4'), 134.6 (C3'), 124.3 (C5'), 59.8 (C1, C4), 48.5 (CH<sub>2</sub>N), 28.4 (ancho, 4xCH<sub>2</sub>); EM (ES) *m/z* [M+1]<sup>+</sup> 223.3/225.3, idéntico al previamente descrito [Cheng, J.; Zhang, C.; Stevens, E.D.; Izenwasser, S.; Wade, D.; Chen, S.; Paul, D.; Trudell, M.L. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3041].

### III.E.5. Reacción radicalica intramolecular de la sulfonamida **148**.

A una disolución del bromuro de partida **148** (40.1 mg, 0.121 mmol) en 6.5 mL (0.02 M) de tolueno anhidro (purificador) se añadió una punta de espátula de AIBN a t.a. bajo atmósfera de argón. Se preparó una disolución de HSnBu<sub>3</sub> (0.05 mL, 0.18 mmol, 1.5 equiv) en tolueno anhidro (0.9 mL) con una punta de espátula de AIBN. Ambas disoluciones se burbujearon con argón durante al menos 10 min. Se añadió entonces lentamente la disolución de hidruro sobre la del bromuro durante 4 h a 100 °C, tras lo cual se calentó la disolución resultante durante 26 h más. Una vez enfriado a t.a., se evaporó a presión reducida el disolvente, y el residuo se redisolvió en éter y, tras añadir una disolución de yodo en éter hasta coloración permanente, se lavó con una disolución acuosa saturada de KF (x2). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en acetonitrilo y se lavó con pequeños volúmenes de hexano (x2). El crudo resultante se purificó en columna cromatográfica de gel de sílice (15% Hex: AcOEt), dando lugar al producto ciclado **46** [15.5 mg, 51% (58%)], una fracción del producto reducido [1 mg, 3% (4%)], producto de partida recuperado (4.5 mg), y una fracción de un producto que lentamente se convierte en producto ciclado **46** (**219**, 2.4 mg). 8-metil-2,3,10,10a-tetrahidro-1H-3,10-metanopirrol[1,2-b][1,2]benzotiazina 5,5-dióxido (**46**) [que coincide en sus datos espectroscópicos con el producto previamente descrito: Armstrong, A.; Bhonoah, Y.; Sanan, S.E. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8019]: sólido blanco; IR (KBr) ν 2944, 1601, 1320, 1168, 1138 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H6), 7.19 (dm, *J* = 8.1 Hz, 1H, H7), 6.97 (s ancho, 1H, H9), 4.32 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, H3), 4.27 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, H10a), 2.98 (dd, *J* = 1.6, 7.8 Hz, 1H, H10), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.17-2.03 (m, 2H, H1<sub>exo</sub>, H11<sub>endo</sub>), 2.03-1.92 (m, 1H, H2<sub>exo</sub>), 1.89-1.80 (m, 1H, H11<sub>exo</sub>), 1.67-1.57 (m, 2H, H1<sub>endo</sub>, H2<sub>endo</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 143.1 (C8\*), 143.0 (C9a\*), 133.0 (C5a\*), 129.1 (C7), 126.7 (C9), 126.1 (C6), 66.5 (C10a), 60.3 (C3), 44.7 (C10), 38.9 (C11), 30.7 (C2), 27.9 (C1), 21.7 (CH<sub>3</sub>); EM (ES) *m/z* [M+1]<sup>+</sup> 250.2, [M+23]<sup>+</sup> 272.0, [2M+23]<sup>+</sup> 521.5. Microanálisis. Teórico para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S C, 62.62; H, 6.06; N, 5.62; S, 12.86. Experimental: C, 62.43; H, 6.08; N, 5.80; S, 12.77. *Producto de reducción*: 7-[(4-metilfenil)sulfonyl]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (m, 2H), 4.22-4.17 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.83-1.74 (m, 4H), 1.43-1.34 (m, 4H).



### Procedimiento experimental para los estudios mecano-cuánticos

#### III. B. Activación del doble enlace

##### III.B.2.d. *Determinación de la configuración relativa de los dibromoderivados obtenidos*

La optimización de geometrías de los dibromuros **A-D** se ha llevado a cabo en dos pasos. Inicialmente se realizó un análisis conformacional preliminar de los rotámeros generados por torsión del enlace C-N para cada conformero **A-D**. Esto se ha llevado a cabo empleando algoritmos de búsqueda aleatoria (Montecarlo) o sistemática, y el campo de fuerza MMFF94 como método de optimización de cada uno de los posibles conformeros con el programa PC Spartan Pro.<sup>195</sup> Seguidamente, sobre el rotámero más estable en cada caso, se ha realizado con el programa Gaussian03<sup>196</sup> una optimización de geometría al nivel mPW1PW91<sup>197</sup> aplicando las bases 6-31G(d). Finalmente se ha tenido en cuenta el efecto del disolvente con el modelo CPCM<sup>198</sup> (conductor polarizable continuum model) incorporando los parámetros por defecto definidos en el programa Gaussian03, donde el disolvente se representa como un medio dieléctrico caracterizado por el valor de la constante dieléctrica del disolvente concreto, DCM en este caso ( $\epsilon = 8.93$ ).

##### III.B.2.e. *Estudio computacional del mecanismo de la bromación en presencia de $\text{Br}_3^-$*

Los cálculos se han llevado a cabo con los programas Gaussian98<sup>199</sup> y Gaussian03.<sup>196</sup> La geometría de los puntos de mínima energía y los estados de transición fueron optimizadas sin restricciones al nivel mPW1PW91. Este modelo emplea el funcional de intercambio modificado de Perdew-Wang que proporciona en algunos casos mejores resultados en los parámetros de activación que el híbrido más habitualmente utilizado B3LYP. Se ha aplicado el grupo de bases 6-31G(d) en las optimizaciones de geometría, mientras que para obtener valores de energía más precisos se han realizado cálculos single-point con las bases extendidas 6-311G(2d,p) sobre las estructuras previamente optimizadas.

<sup>195</sup> PC Spartan Pro v1.0.5, 2000, Wavefunction, Inc, 18401 Von Karman Ave., #370, Irvine, CA 92715.

<sup>196</sup> Gaussian 03, Revision B.03, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2003.

<sup>197</sup> Adamo, C.; Barone, V. *J. Chem. Phys.* **1998**, 108, 664.

<sup>198</sup> (a) Barone, V.; Cossi, M. *J. Phys. Chem. A* **1998**, 102, 1995. (b) Cossi, M.; Rega, N.; Scalmani, G.; Barone, V. *J. Comp. Chem.* **2003**, 24, 669.

<sup>199</sup> Gaussian 98, Revision A.9 y A.11. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, L.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; González, C.; Challacombe, M. P.; Gill, M. W.; Johnson, B. G.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.

Todos los puntos estacionarios fueron caracterizados mediante cálculos de la matriz de constantes de fuerza al nivel de optimización para verificar que las estructuras de transición poseen una única frecuencia imaginaria, cuyo modo de vibración conecta dos mínimos consecutivos, y que las estructuras en los mínimos de energía no poseen ninguna.

A partir de todas las estructuras de transición válidas se ha trazado la coordenada de reacción intrínseca<sup>200</sup> (IRC) mediante el método de integración de segundo orden,<sup>201</sup> con el fin de verificar que dichas estructuras conectan los mínimos de energía propuestos.

Se han estimado las correcciones a la energía total debidas a la energía vibracional en el punto cero (ZPE) y correcciones térmicas en condiciones estándar (298.15 K, 1 atm) a partir de los cálculos de frecuencias realizados al nivel de optimización empleado.

Los efectos del disolvente se han tenido en cuenta aplicando el modelo CPCM.<sup>198</sup> En este caso, impusimos unos valores de permitividad relativa de 8.93 para simular DCM como disolvente.

El cálculo de cargas NPA para los precursores insaturados **70**, **80**, **81**, **87**, **89**, y **91** se ha llevado a cabo a partir del análisis NBO,<sup>202</sup> realizado al nivel mPW1PW91/6-31+G(d,p).

### III.C. Ciclación de los precursores bromados

#### III.C.3. Mecanismo de la reacción de heterociclación

Los cálculos se han llevado a cabo con los programas Gaussian98<sup>199</sup> y Gaussian03.<sup>196</sup> Las estructuras han sido optimizadas en fase gas sin restricciones al nivel mPW1PW91.<sup>3</sup> Aunque el funcional híbrido más ampliamente utilizado dentro de los métodos DFT es B3LYP, ya que proporciona una excelente relación calidad/coste computacional en optimización de geometrías, el híbrido mPW1PW91, que emplea el funcional de intercambio modificado Perdew-Wang, ha aportado mejores resultados en algunos casos, como en los procesos S<sub>N</sub>2, donde otros modelos DFT dan lugar sistemáticamente a valores de energías de activación demasiado bajos.<sup>203</sup>

Puesto que este apartado estudia reacciones de aniones, con densidad de carga menos compacta que moléculas neutras, resulta esencial añadir funciones difusas al grupo de bases a emplear, por lo que se ha seleccionado el grupo 6-31+G(d,p)<sup>204</sup> para todos los átomos, excepto para el Br que se ha descrito con el grupo de bases 3-21G(d). Las correcciones a la energía total debidas a la energía vibracional en el punto cero (ZPE) y contribuciones térmicas a funciones termodinámicas y parámetros de activación se han computado al nivel de optimización en condiciones estándar (298.15 K, 1 atm). Se ha verificado que las estructuras de transición tienen una única frecuencia imaginaria y que ésta corresponde al modo de vibración esperado considerando los dos mínimos de energía que conecta en la superficie de energía potencial.

En algunos casos se ha trazado el camino de reacción completo mediante el cálculo IRC o de coordenada de reacción intrínseca, al nivel de optimización. Cada

<sup>200</sup> Fukui, K. *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 4161.

<sup>201</sup> a) Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 2154; b) Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523. c) Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 5853.

<sup>202</sup> *NBO Version 3.1*: a) Reed, A. E.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1983**, *78*, 4066. b) Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899.

<sup>203</sup> Kormos, B. L.; Cramer, C. J. *J. Phys. Org. Chem.* **2002**, *15*, 712.

<sup>204</sup> (a) Clark, T.; Chandrasekhar, J.; Spitznagel, G.W.; Schleyer, P.v.R. *J. Comp. Chem.* **1983**, *4*, 294; (b) Lynch, B. J.; Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 1384.

cálculo IRC ha comenzado en la estructura de transición y se ha seguido el camino por ambas direcciones, hasta los mínimos que conecta.

Para simular una base fuerte y evitar artificios computacionales, se ha considerado el ión amiduro  $\text{NH}_2^-$ , en vez de hidruro, al presentar ambos valores cercanos de  $\text{pK}_a$ .<sup>142</sup>

Los efectos del disolvente se han incorporado mediante cálculos con el modelo CPCM<sup>4</sup> (conductor polarizable continuum model) con los parámetros por defecto definidos en el programa Gaussian03. En este caso, se ha impuesto un valor de constante dieléctrica del medio de 39.0, 7.58 y 2.8 para simular como disolventes DMF, THF, y 1,3-diclorobenceno respectivamente. Después de algunas pruebas, observamos que las estructuras de transición que implican movimientos de átomos de H requieren la incorporación explícita de una esfera sobre el H en la construcción de la cavidad del soluto para obtener resultados razonables. Por ello, esta cavidad se ha construido con los radios UA0, que permiten esta manipulación.

Las cargas atómicas se han computado empleando el modelo APT (atomic polar tensor),<sup>205</sup> que está basado en el cálculo de momentos polares. Este análisis no está condicionado por la elección del grupo de bases. El análisis NBO se ha realizado con el módulo NBOv3.1 implementado en Gaussian03 para evaluar cargas NPA y efectos de hiperconjugación.<sup>9</sup>

### III.D. Reactividad de derivados de *exo*-2-bromo-7-azabicyclo[2.2.1]heptano

#### III.D.2. Reactividad del radical 7-aza-2-bicyclo[2.2.1]heptilo. Reacciones intermoleculares.

Los cálculos se han llevado a cabo con los programas Gaussian98<sup>199</sup> y Gaussian03.<sup>196</sup> Las estructuras de intermedios y estados de transición han sido optimizadas al nivel DFT mediante el funcional híbrido B3LYP.<sup>206</sup> El grupo de bases aplicado ha sido 6-31G(d) para todos los átomos excepto para Sn, que ha sido descrito mediante las bases LANL2DZ,<sup>207</sup> donde los electrones internos se sustituyen mediante una función ECP relativística. Para obtener valores de energía más precisos, se han realizado cálculos single-point sobre las geometrías optimizadas con el grupo de bases 6-311G(2d,p). Se han estimado las correcciones a la energía total debidas a la energía vibracional en el punto cero (ZPE) y correcciones térmicas en condiciones estándar (298.15 K, 1 atm) a partir de los cálculos de frecuencias realizados al nivel de optimización empleado.

Todos los puntos estacionarios fueron caracterizados mediante cálculos de la matriz de constantes de fuerza al nivel de optimización para verificar que las estructuras de transición poseen una única frecuencia imaginaria, cuyo modo de vibración conecta dos mínimos consecutivos, y que las estructuras en los mínimos de energía no poseen ninguna.

En algunos casos se ha trazado el camino de reacción completo mediante el cálculo IRC o de coordenada de reacción intrínseca, al nivel de optimización. Cada cálculo IRC ha comenzado en la estructura de transición y se ha seguido el camino por ambas direcciones, hasta los mínimos que conecta.

Los efectos del disolvente se han tenido en cuenta con el modelo CPCM<sup>198</sup> e incorporando los parámetros por defecto definidos en el programa Gaussian03. Este modelo representa el disolvente como un medio dieléctrico caracterizado por el valor de

---

<sup>205</sup> Cioslowski, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8333.

<sup>206</sup> (a) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785; (b) Becke, A. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.

<sup>207</sup> Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270.

la constante dieléctrica del disolvente concreto. En este caso asumimos un valor de permitividad relativa de 10.9 para simular *t*-BuOH como disolvente.

Se ha realizado un análisis NBO con el módulo NBOv3.1 implementado en Gaussian03 para evaluar cargas NPA y efectos de hiperconjugación.<sup>202</sup>

### **III.E. Ciclación radicalica intramolecular: Síntesis de análogos conformacionalmente restringidos**

*III.E.3. Análisis computacional de la adición radicalica intramolecular en los precursores radicalicos 141, 146 y 147.*

Ver apartado anterior. En este caso, para considerar los efectos del disolvente, se ha impuesto un valor de constante dieléctrica de 2.379 para simular tolueno.

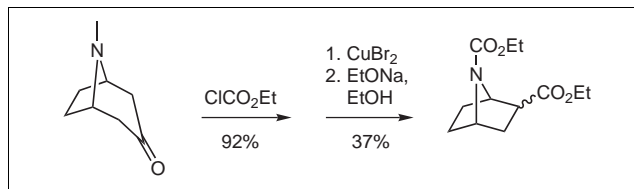


## **VI. ANEXOS**



Elena Gómez-Sánchez\* and José Marco-Contelles

Laboratorio de Radicales Libres, IQOG (CSIC), C/Juan de la Cierva 3,  
28006-Madrid, Spain  
Tel.: +33-91-5622900 (Ext. 371); fax: +34-91-5644853.; e-mail: [igoc21@iqog.csic.es](mailto:igoc21@iqog.csic.es)  
Received November 17, 2005



The bromination ( $\text{CuBr}_2$ ,  $\text{AcOEt}/\text{CHCl}_3$ ) plus Favorskii rearrangement ( $\text{EtONa}$ ,  $\text{EtOH}$ ) of *N*-carbethoxytropinone (**4**), readily available from tropinone (**3**), affords mixtures of *exo*- and *endo*-isomers of 2,7-dicarboxy-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (**1b**) in variable and moderate chemical yield (maximum 37%). The bromination ( $\text{Br}_2$ ,  $\text{HBr}/\text{AcOH}$ ) reaction of compound **4** gives ethyl *trans*-2,4-dibromo-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate (**5**) in 99% yield, a product that on Favorskii rearrangement ( $\text{EtONa}/\text{EtOH}$ ) affords ethyl 2,2-diethoxy-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate in moderate yield (**6**) (52%).

*J. Heterocyclic Chem.*, **43**, 1 (2006).

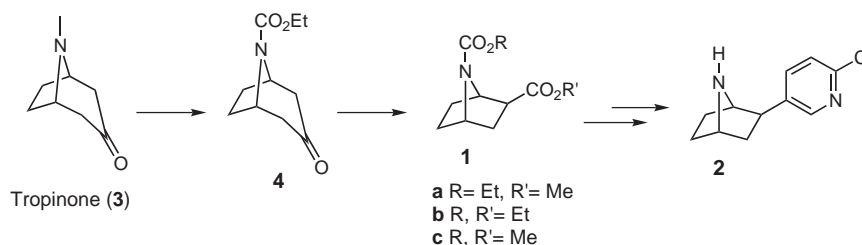
## Introduction.

*Exo*-2-substituted 7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives (**1**) are useful synthetic intermediates [1,2] for the synthesis of a number of natural products, such as epibatidine (**2**) (Scheme 1) [3]. One of the first and best known synthetic approaches starts from commercially

[4]. Finally, epiboxidine has been synthesized from compound **1c** (Scheme 1) by Pandey and colleagues [7].

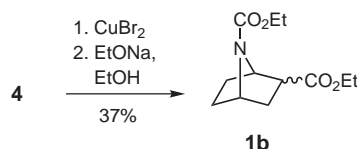
In this context, and in connection with a current project in progress in our laboratory, we have investigated the synthesis of 7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives starting from tropinone, and we report here our results.

Scheme 1



available tropinone (**3**). Bai and co-workers reported a synthesis of epibatidine [4] that used **1a** as a key intermediate (Scheme 1). The latter compound was obtained in 56% yield from *N*-carbethoxy-7-azabicyclo[3.2.1]heptane (**4**) [5], after bromination ( $\text{CuBr}_2$ ,  $\text{AcOEt}/\text{CHCl}_3$ ) followed by Favorskii rearrangement ( $\text{MeONa}$ , DME). Daly and associates also prepared intermediate **1b** (Scheme 1), in their approach to epiboxidine [5]. They obtained and isolated compound **1b** in an overall 12.5% yield from **4** after bromination ( $\text{Br}_2$ ,  $\text{HBr}/\text{AcOH}$ ) followed by Favorskii rearrangement ( $\text{EtONa}$ ,  $\text{EtOH}$ ). In a more recent communication [6] some epibatidine analogues have been synthesized from **1a** (Scheme 1), this compound being prepared as reported

Scheme 2



## Results and Discussion.

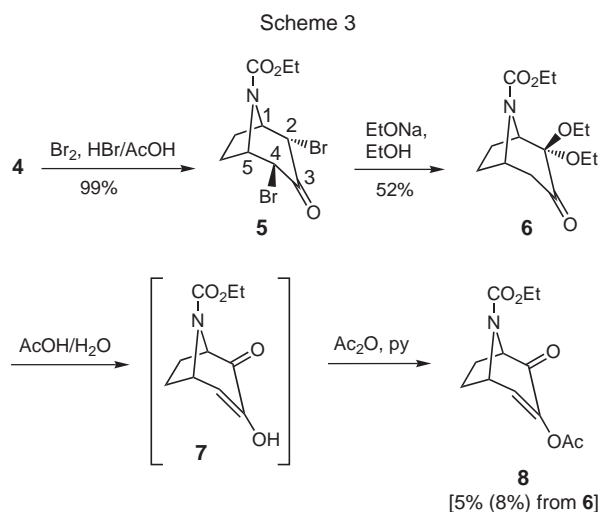
In our preliminary experiments tropinone (**3**) was transformed into carbamate **4** which was submitted to the bromination reaction [ $\text{CuBr}_2$  (2 equiv) added in 4 h 30 min] in a mixture of ethyl acetate/chloroform [4b], followed by Favorskii rearrangement using sodium



ethoxide in ethanol to give product **1b** (Scheme 2). In our hands this two-step protocol gave mixtures of the *exo*- and *endo*-**1b** isomers in variable yields, ranging from 19-30% and 7-13%, respectively. In the best experiment we obtained *exo*-**1b** and *endo*-**1b** in 30% and 7% yield (37% total yield), respectively, from compound **4**. The formation of the *endo*-**1b** is the result of a partial epimerization process in the basic reaction medium. Although our conditions are somewhat different with respect to Bai's procedure (DME, temperature), the isolation of both epimers and thus, lack of complete diastereoselectivity has already been reported in patent literature while following Bai's procedure (3:1, *exo*:*endo*) [8d].

Major compound *exo*-**1b** has been previously reported in patents [8] and by Daly [5], while minor *endo*-**2** isomer has been reported in patent literature [8]. The spectroscopic data for compounds *exo*-**1b** and *endo*-**1b** are in very good agreement with those recorded for 7-carbomethoxy-2-*exo*-(carbomethoxy)-7-azabicyclo[2.2.1]-heptane [4b] and for 7-carbomethoxy-2-*exo* or (*endo*)-(carbomethoxy)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane [7].

We have also explored the bromination step using Br<sub>2</sub> in HBr/AcOH [5]. Under these conditions we obtained the



*trans*-2,4-dibromo derivative **5** in 99% yield (based on Br<sub>2</sub>; Scheme 3). Other non-identified minor products were also obtained, to account for the rest of the starting material. The structure of this compound was deduced from its NMR data. In the <sup>1</sup>H NMR spectrum we analyzed the multiplet for H1 and H5 centered at δ<sub>H</sub> = 4.86 ppm, as well as two signals at δ 5.37 (d, *J* = 3.6 Hz) and 4.34 (d, *J* = 2.0 Hz) that correlate (HMQC experiment) with tertiary carbons at 54.2 and 52.9 ppm corresponding to C4 and C2, respectively. Confirming our assignments no nOe

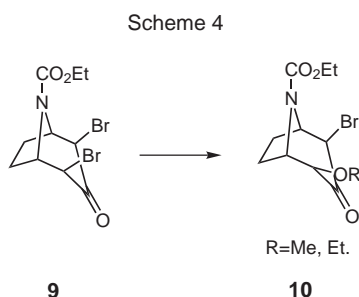
effect was observed when irradiating protons H2 and H4 in the <sup>1</sup>H NMR spectrum. The elemental analysis and the mass spectrum are in good agreement for a compound with a C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> formula. These data strongly support the non symmetrical, *trans*-2,4-dibromo structure **5** for this compound.

The reaction of compound **5** with sodium ethoxide in ethanol gave a new product in 52% yield, the structure of which has been tentatively assigned to ketone **6** (Scheme 3). The same protocol (Br<sub>2</sub>, HBr/AcOH followed by reaction with EtONa/EtOH) but without isolation of the intermediate, gave the same ketone **6** in a poorer yield (29%). Finally, when the bromination was carried using CuBr<sub>2</sub> (3 equiv.) added in small portions over a period of 28 h (allowing for the green color caused by each addition of CuBr<sub>2</sub> to disappear), followed by the usual Favorskii rearrangement protocol, we obtained again ketone **6** in 22% yield from carbamate **4**. In these cases we observed very complex reactions mixtures, detecting only traces of *exo*-**1b** product. Regarding the structure assignment for compound **6**, the elemental analysis and the mass spectrum (*m/z* 285 M<sup>+</sup>) are in good agreement with a C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub> formula. The IR spectrum of **6** showed a strong absorption at 1735 cm<sup>-1</sup>, suggesting the presence of a ketone substituted in the α-position with an electronwithdrawing group, as one or two ethoxy groups, and a band at 1705 cm<sup>-1</sup>, typical of a carbamate. These functional moieties were confirmed in the <sup>13</sup>C NMR spectrum by a signal at 203.9 ppm (ketone) and at 154.5 ppm (carbamate group); in addition, we observed a quaternary carbon at 101.9 ppm, corresponding to the acetal moiety installed at C2, three ethoxy groups (signals for the methylene and the methyl groups at 61.2, 58.4, 57.0 ppm, and at 15.5, 15.1, 14.7 ppm, respectively). Accordingly, the <sup>1</sup>H NMR spectrum showed for protons H1 and H5 multiplets centered at 4.49 ppm, and two multiplets at 2.87 ppm (t, 14.9 Hz) and at 2.29 ppm (d, 14.9 Hz) for H4. These protons couple in the HMQC experiment with the secondary carbon at 46.8 ppm.

At this point, several considerations concerning the bromination step have to be made. While for the previous conditions (CuBr<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/AcOEt) Bai and co-workers only described the formation of two isomeric monobromides whose spectroscopic data were not provided, under the same experimental conditions, but using AcOEt as a solvent, the patent literature also described the formation of some dibromide (5%), as well as the desired monobromides and unreacted starting material [8d]. A mixture of dibromo derivatives (20%) was also obtained by Daly *et al.* during their synthesis of

intermediate **1b**, just as described earlier for similar conditions (Br<sub>2</sub>, AcOH) and compounds [9].

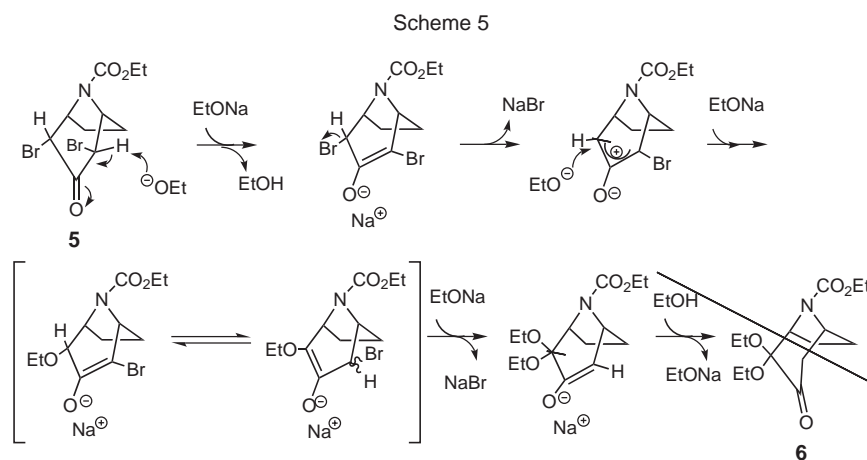
On the other hand, the diaxial dibromide **9** (whose data was neither reported) was described by Bai as the only product when treating **4** with Br<sub>2</sub> in ether (66%). However, when this product was submitted to several different basic conditions (NaOMe/DME or toluene or DCM; Et<sub>3</sub>N/MeOH or EtOH) no Favorskii product was detected, obtaining product **10** (Scheme 4) instead [4d].



In scheme 5 we show a possible mechanism that accounts for the appearance of product **6** in the Favorskii reaction of compound **5**. As it can be noted, this mechanism does not rely on the typical cyclopropanone intermediate that would lead to Favorskii products, but on a recent proposal made by Föhlisch [10]. It is possible that in the early stages of the mechanism the preferred pseudo-equatorial orientation of the leaving bromide in compound **5** would account for the observed result, explaining why in the case of Bai's diaxial dibromide no product **6** was detected.

informative was a band at 1770  $\text{cm}^{-1}$  in the IR spectrum, suggesting the presence of a vinyl acetate moiety, confirmed by the signals at 168.3 ( $\text{OCOCH}_3$ ), 144.4 and 138.7 ppm ( $\text{C}=\text{C}-\text{OCOCH}_3$ ) in the  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum. In the  $^1\text{H}$  NMR spectrum we located the typical signals for the carbamate moiety, indicating that this group has resisted the acetal acid hydrolysis conditions, as well as a vinylic proton (H4 at  $\delta$  6.91, d,  $J$  = 5.4 Hz) coupled with the triplet at 4.93 ppm (H5), according to the  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY experiment. This product is the result of the acetylation of the not isolated, intermediate  $\alpha$ -diketone (**7**), mostly present in the stabilized  $\alpha,\beta$ -unsaturated keto-enol tautomer form (Scheme 3), obtained in the acid hydrolysis of compound **6**.

In summary, we have analyzed the synthesis of 7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives from tropinone, *via* the usual two step protocol: bromination and Favorskii rearrangement. We have found that the bromination ( $\text{CuBr}_2$ ,  $\text{AcOEt}/\text{CHCl}_3$ ) plus Favorskii rearrangement ( $\text{EtONa}$ ,  $\text{EtOH}$ ) of *N*-carbethoxytropinone (**4**), affords mixtures of *exo*- and *endo*-isomers of 2,7-dicarbethoxy-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (**1b**) in variable and moderate chemical yields (maximum 37%); that the bromination ( $\text{Br}_2$ ,  $\text{HBr}/\text{AcOH}$ ) of compound **4** gives ethyl *trans*-2,4-dibromo-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate (**5**) in 99% yield ( $\text{Br}_2$  as limiting reagent), a product that on Favorskii rearrangement ( $\text{EtONa}/\text{EtOH}$ ) affords ethyl 2,2-diethoxy-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate (**6**) (52%).



Final confirmation of the structure proposed for **6** was obtained upon acid hydrolysis of ketone **6** in AcOH/H<sub>2</sub>O followed by acetylation (Scheme 3) to give compound **8** [ $\lambda_{\text{max}}$ (EtOH)= 225.0 nm, log  $\epsilon$ = 3.66]. The structure of this molecule was easily established by its analytical and spectroscopic data. Particularly

## EXPERIMENTAL

Reactions were monitored by TLC using precoated silica gel aluminium plates containing a fluorescent indicator (Merck, 5539). Anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> was used to dry organic solutions during work-ups and the removal of solvents was carried out

under vacuum with a rotary evaporator. Flash column chromatography was performed using silica gel 60 (230-400 mesh, Merck). <sup>1</sup>H spectra were recorded with a Varian VXR-200S spectrometer and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded with a Bruker WP-200-SY. Values with (\*) can be interchanged.

7-Carboethoxy-2-*endo*-(carboethoxy)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (**endo-1b**) 7-carboethoxy-2-*exo*-(carboethoxy)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (**exo-1b**).

To a solution of *N*-carboethoxytropinone (**4**) [5] (730 mg, 3.70 mmol) in AcOEt (7.5 mL) and CHCl<sub>3</sub> (7.5 mL), under argon and stirring, at reflux, CuBr<sub>2</sub> (1.653 g, 7.40 mmol) was added in three portions, during 4 h 30 min. After 4 h, the reaction was filtered, and the solvent was evaporated. The residue was dissolved in AcOEt, washed with water, a 5% aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub>, and brine. The organic phase was dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and evaporated. The resulting crude was dissolved in ethanol (20 mL) and treated with recently prepared EtONa (403 mg, 17.53 mmol) in ethanol (14.6 mL) at rt. After 3.5 h, water was added and the mass was extracted with AcOEt. The organic phase was washed with water, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was evaporated to give a crude that was submitted to chromatography (hexane: AcOEt, 15%) to give 7-carboethoxy-2-*endo*-(carboethoxy)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (**endo-1b**) [8] (66 mg, 7% from **4**) {oil; IR (film)  $\nu$  2927, 1712, 1375, 1299, 1191, 1164, 1102 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  4.50 (t, *J* = 4.49 Hz, 1 H, H1), 4.30 (t, *J* = 4.40 Hz, 1 H, H4), 4.18 (q, *J* = 7.14 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.14 (q, *J* = 7.14 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.05 (m, 1 H, H2), 1.92-1.81 (m, 2 H, H3), 1.70 (m, 2 H, H5, H6), 1.42 (m, 2 H, H5, H6), 1.29 (t, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.28 (t, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  172.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 156.0 (OCON), 61.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 61.10 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 58.5 (C1), 57.4 (C4), 46.9 (C2), 32.8 (C3), 29.6 (C5)\*, 25.8 (C6)\*, 14.6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); MS (CI) *m/z* 196.1 [M-OEt]<sup>+</sup>, 242.1 [M+1]<sup>+</sup>, 264 [M+Na]<sup>+</sup>. Anal. Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>: C, 59.73; H, 7.94; N, 5.81. Found: C, 59.65; H, 7.81; N, 5.66} and 7-carboethoxy-2-*exo*-(carboethoxy)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (**exo-1b**) [8] (262 mg, 30%) {oil; IR (film)  $\nu$  2980, 1735, 1707, 1376, 1315, 1184, 1159, 1101 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  4.59 (d, *J* = 4.03 Hz, 1 H, H1), 4.40 (t, *J* = 4.03 Hz, 1 H, H4), 4.17 (q, *J* = 7.14 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.11 (q, *J* = 7.14 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.58 (dd, *J* = 8.97, 4.94 Hz, 1 H, H2), 2.28 (m, 1 H, H3-*exo*), 1.83 (m, 2 H, H5, H6), 1.68 (dd, *J* = 8.79, 12.36 Hz, 1H, H3-*endo*), 1.48 (m, 2 H, H5, H6), 1.30 (t, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.26 ; <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  173.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 155.7 (OCON), 61.4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 61.2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 59.6 (C1), 56.2 (C4), 47.9 (C2), 33.7 (C3), 29.8 (C5)\*, 29.2 (C6)\*, 14.9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); MS (CI): *m/z* 196.1 [M-OEt]<sup>+</sup>, 242.1 [M+1]<sup>+</sup>, 264.0 [M+Na]<sup>+</sup>, 505.2 [2M+Na]<sup>+</sup>. Anal. Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>: C, 59.73; H, 7.94; N, 5.81. Found: C, 59.81; H, 8.01; N, 5.92}.

Ethyl *trans*-2,4-dibromo-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate (**5**).

To a solution of *N*-carboethoxytropinone (**4**) (504 mg, 2.56 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL), Br<sub>2</sub> (0.16 mL, 3.12 mmol) in 30% HBr/AcOH (1.48 mL) was added. After 4 h, the mixture was neutralized with aqueous saturated solution of NaHCO<sub>3</sub>, extracted with ethyl acetate, washed with water, dried, and the solvent evaporated. The residue was submitted to chromatography (hexane: AcOEt, 15%) to give compound **5**

(550 mg, 99%, taking into account bromine is the limiting reagent): oil; IR (film)  $\nu$  3446, 2981, 1734, 1705, 1422, 1327, 1107, 1030, 1015 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  5.37 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H, H4 *exo*), 4.86 (br s, 2 H, H1, H5), 4.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H2-*endo*), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.32-2.20 (m, 1 H, H7-*exo*), 2.15-2.00 (m, 2 H, H6), 1.82-1.63 (m, 1 H, H7-*endo*), 1.36 (t, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  193.3 (CO, C3), 153.5 (OCON), 62.3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60.0 (C1)\*, 58.6 (CH, C5)\*, 54.1 (C4), 52.7 (C2), 29.8 (C7), 24.1 (C6), 14.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); EM (CI): *m/z* 356.0 [M+1]<sup>+</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>: C, 33.83; H, 3.69; N, 3.95. Found: C, 34.06; H, 3.80; N, 3.84.

Ethyl 2,2-diethoxy-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate (**6**).

(A) From Compound **5**.

To a solution of compound **5** (300 mg, 0.87 mmol) in ethanol (13 mL) a solution of EtONa (6.04 mmol) in ethanol (5 mL) was added. After 3 h., the solvent was removed, water was added and the crude was extracted with AcOEt. The organic phase was washed with water, dried, and filtered. The residue was submitted to chromatography (hexane: AcOEt, 15%) to give compound **6** (129 mg, 52%).

(B1) From Product **4**.

To a solution of *N*-carboethoxytropinone (**4**) (673 mg, 3.41 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 mL) a mixture of Br<sub>2</sub> (0.2 mL, 3.89 mmol) in 30% HBr/AcOH (2 mL) was added in 15 min at rt. After 3.5 h the reaction was neutralized with an aqueous saturated solution of NaHCO<sub>3</sub>, and extracted with AcOEt. The organic phase was washed with water, dried, filtered and evaporated to give a crude, that was dissolved in ethanol (15 mL). To this solution a recently prepared solution of EtONa (379.6 mg, 16.51 mmol) in ethanol (13.8 mL) was added dropwise. After 4.5 h the solvent was removed, water was added, extracted with ethyl acetate, washed with brine, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and evaporated. The crude was submitted to chromatography (hexane: AcOEt, 20%) to give compound **6** (160 mg, 29%, taking into account bromine as the limiting reagent).

(B2) From Product **4**.

To a solution of *N*-carboethoxytropinone (**4**) (442.5 mg, 2.24 mmol) in CHCl<sub>3</sub>:AcOEt (10 mL, 1:1), under argon and at reflux CuBr<sub>2</sub> (1.5 g 6.73 mmoles, 3 equiv) was slowly added in 28 h, allowing for the green color caused by each addition of CuBr<sub>2</sub> to disappear. After 4 h the reaction was cooled and filtered, and washed with CHCl<sub>3</sub>. The solvent was removed and the crude dissolved in ethyl ether, washed with water, 5% aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> and brine. The organic phase was dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, evaporated and the crude (590 mg) was dissolved in ethanol (12 mL) and treated with a solution of sodium ethoxide (273 mg, 11.88 mmol) in ethanol (9.9 mL). After 6 h the solvent was evaporated, water was added and the resulting solution was then extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with water, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and the solvent evaporated to give a crude that was submitted to chromatography (hexane: AcOEt, 15%) to yield compound **6** (140 mg, 22%): oil; IR (film)  $\nu$  3448, 2979, 1735, 1705, 1428, 1328, 1151, 1106, 1072 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  4.49 (m, 2 H, H1, H5), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.9-3.1 (m, 4 H, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.87 ppm (t, *J* = 14.9 Hz, 1 H, H4), 2.29 ppm (d, 14.9 Hz), 3.00-2.83 (m, 1 H,

H4), 2.41-2.23 (d,  $J$  = 14.93 Hz, 1 H, H 4), 1.94-1.52 (m, 4 H, H6, H7), 1.26 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.21 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.09 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  203.9 (CO, C3), 154.5 (OCON, C8), 101.9 (C2), 61.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 58.4 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 58.1 (C1)\*, 57.0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 53.6 (C5)\*, 46.8 (C4), 27.8 (C6)\*\*, 23.5 (C7)\*\*, 15.5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 15.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 14.7 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); MS (CI):  $m/z$  308.3  $[\text{M}+23]^+$ ; MS (EI):  $m/z$  285  $[\text{M}]^+$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ : C, 58.93; H, 8.12; N, 4.91. Found: C, 58.76; H, 7.94; N, 4.86.

Acid Hydrolysis of Ethyl 2,2-diethoxy-3-oxo-8-azabicyclo-[3.2.1]octane-8-carboxylate (**6**).

A solution of compound **6** (95 mg, 33 mmol) in THF (2 mL) was treated with water (3.5 mL) and acetic acid (1.5 mL) at 80 °C for 23 h. The solvent was removed, and the crude was submitted to chromatography (hexane/ AcOEt, 30%) to give unreacted **6** (35.6 mg) and a new product (**7**), more polar (16 mg) that was acetylated as usual (pyridine/ $\text{Ac}_2\text{O}$ , 0.5 mL/0.5 mL) at rt for 22 h. The solvents were evaporated and the crude chromatographed (hexane/ AcOEt, 20%) to give compound **8** [4 mg, 5% (8%) taking into account the unreacted compound (**6**)] from **6**: oil;  $\lambda_{\text{max}}$ (EtOH) = 225.0 nm,  $\log \epsilon$  = 3.66; IR (film)  $\nu$  2924, 1770, 1711, 1635, 1408, 1379, 1318, 1196, 1086  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  6.91 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1 H, H4), 4.93 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1 H, H5), 4.73 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H, H1), 4.14 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H,  $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.6-2.3 (m, 1 H, H7-*exo*), 2.23 (s, 3 H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2.3-2.1 (m, 1 H, H6-*exo*), 1.98-1.72 (m, 2 H, H6-*endo*, H7-*endo*), 1.25 (t, 3 H,  $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  189.7  $[\text{C}(2)=\text{O}]$ , 168.3 ( $\text{OCOCH}_3$ ), 154.8 ( $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 144.4 (C3), 138.7 (C4), 63.3 (C1), 62.0 ( $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 54.0 (C5), 28.3 (C6), 24.5 (C7), 20.3 ( $\text{OCOCH}_3$ ), 14.5 ( $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); MS (CI):  $m/z$  254.1  $[\text{M}+1]^+$ , 276.0  $[\text{M}+23]^+$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ : C, 56.91; H, 5.97; N, 5.53. Found: C, 56.82; H, 5.65; N, 5.71.

Acknowledgments.

EGS is a I3P-CSIC fellow.

## REFERENCES

- [1] J. González, J. I. Koontz, M. Hodges, K. R. Nilsson, L. K. Nelly, W. H. Myers, M. Sabat and W. D. Harman, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 3405 (1995).
- [2a] Z. Chen and M. L. Trudell, *Chem. Rev.*, **96**, 1179 (1996). For other 7-azanorbornanes see *e.g.*; [b] A. Hernández, M. Marcos and H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **60**, 2683 (1995); [c] C. Zhang, C. J. Ballay II and M. L. Trudell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 675 (1999); [d] W. Han, J. C. Pelletier, L. J. Mersinger, C. A. Kettner and C. N. Hodge, *Org. Lett.*, **1**, 1875 (1999); [e] B. P. Hart and H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **64**, 2050 (1999); [f] A. Avenzo, J. L. Barriobero, J. H. Busto, C. Cativiela and J. M. Peregrina, *Tetrahedron: Asymmetry*, **13**, 625 (2002); [g] A. Avenzo, C. Cativiela, M. A. Fernández-Recio and J. M. Peregrina, *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 3893 (1999); [h] A. J. Moreno-Vargas, C. Schütz, R. Scopelliti and P. Vogel, *J. Org. Chem.*, **68**, 5632 (2003); [i] A. J. Moreno-Vargas and P. Vogel, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 5069 (2003); [j] A. J. Moreno-Vargas and P. Vogel, *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 3173 (2003); [k] A. J. Moreno-Vargas, I. Robina, E. Petricci and P. Vogel, *J. Org. Chem.*, **69**, 4487 (2004).
- [3] T. F. Spande, H. M. Garraffo, M. W. Edwards, H. J. C. Yeh, L. Pannell and J. W. Daly, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 347 (1992).
- [4a] R. Xu, G. Chu, and D. Bai, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1463 (1996); [b] D. Bai, R. Xu, G. Chu, and X. Zhu, *J. Org. Chem.*, **61**, 4600 (1996).
- [5] B. Badio, H. M. Garraffo, C. V. Plummer, W. L. Padgett, and J. W. Daly, *Eur. J. Pharmacol.*, **321**, 189 (1997).
- [6] D. Che, T. Wegge, M. T. Stubbs, G. Seitz, H. Meier and C. Methfessel, *J. Med. Chem.*, **44**, 47 (2001).
- [7] G. Pandey, A. K. Sahoo, S. R. Gadre, T. D. Bagul and U. D. Phalgune, *J. Org. Chem.*, **64**, 4990 (1999).
- [8a] B. S., Bhatti and T. J. Clark, *PCT Int. Appl. WO* 2002 012245 (2002); [b] D. Yohannes and M. W. Bundesmann, *Eur. Pat. Appl. EP* 955301 (1999); [c] D. M. Linn and E. H. F. Wong, *PCT Int. Appl. WO* 2004 039366 (2004); [d] T. E. Anjeh, T. L. Fevig, J. P. Lawson, D. P. Walker and D. G. Wishka, *PCT Int. Appl. WO* 2004 074292 (2004).
- [9a] P. Chenier and J. C. Kao, *J. Org. Chem.*, **41**, 3730 (1976); [b] J. W. Wilt and R. Rasmussen, *J. Org. Chem.*, **40**, 1031 (1975); [c] B. Waegell and C. W. Jefford, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 844 (1964).
- [10] B. Föhlisch, T. Franz and G. Kreiselmeier, *Eur. J. Org. Chem.*, 4257 (2001).

# Synthesis and transformations of alkyl *N*-(1-cyclohex-3-enyl)carbamates prepared from cyclohex-3-ene carboxylic acid via Curtius rearrangement

Elena Gómez-Sánchez<sup>a,b</sup> and José Marco-Contelles<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Radicales Libres, IQOG (C.S.I.C.), C/Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid, Spain

<sup>b</sup>Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Instituto Teófilo Hernando, Universidad Autónoma de Madrid, C/Arzobispo Morcillo, 4, 28029 Madrid, Spain

Received 21 September 2004; revised 10 November 2004; accepted 15 November 2004

Available online 16 December 2004

**Abstract**—The Curtius rearrangement of cyclohex-3-ene carboxylic acid using diphenylphosphoryl azide in the presence of triethylamine and ethanol, *t*-butanol or benzyl alcohol has been described. As a result the synthesis of ethyl, *t*-butyl or benzyl *N*-(1-cyclohex-3-enyl)carbamates has been achieved in one pot, in good chemical yield. A series of transformations of benzyl *N*-(1-cyclohex-3-enyl)carbamate, such as iodination and epoxidation, as well as opening of the corresponding ring epoxide, have been carried out leading to some useful oxygenated cyclohexylamino building blocks.

© 2004 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

*exo*-2-Substituted 7-azabicyclo[2.2.1] derivatives (**A**) (Chart 1) are useful synthetic intermediates<sup>1</sup> for the synthesis of a number of natural products.<sup>2</sup> Consequently, a series of methodologies have been reported for the preparation of this type of molecules.<sup>3</sup> In this context, and in connection with a current project in progress in our laboratory, in this paper we report our initial results on this subject, that have ended in a new synthetic protocol for the synthesis of *N*-(1-cyclohex-3-enyl)carbamates (**B**, R = Et, *t*-Bu, Bn, Chart 1) from cyclohex-3-ene carboxylic acid (**1**) via Curtius rearrangement;<sup>4</sup> in addition, we have carried out some additional transformations on these substrates

affording differently substituted cyclohexylamino derivatives of potential synthetic interest.

In our retrosynthetic analysis, compounds of type **A** should be possibly obtained after double bond activation (halogenation, epoxidation, etc.) and heterocyclization reaction on alkyl *N*-(1-cyclohex-3-enyl)carbamates (**B**, Chart 1). In fact, carbamates (**B**) have been proposed as key intermediates for the synthesis of the natural products, such as clausenamide,<sup>5</sup> and the related 4-(*N*-methyl-*N* trifluoroacetylaminocyclohexene,<sup>6</sup> has been transformed into epibatidine.<sup>7</sup>

Carbamates **B** have been prepared by using different

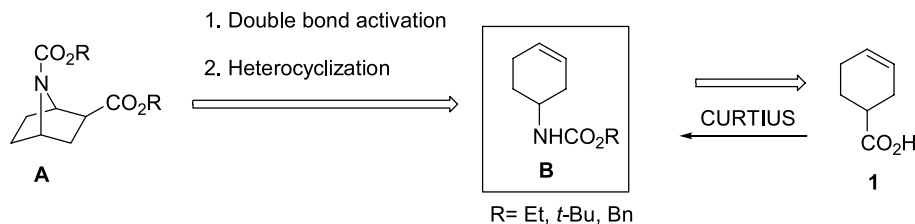
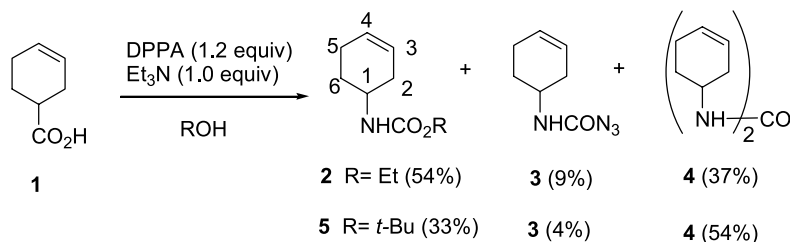


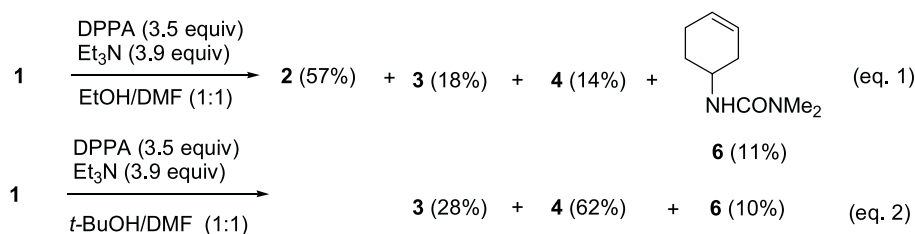
Chart 1.

**Keywords:** Cyclohex-3-ene carboxylic acid; Curtius rearrangement; Diphenylphosphoryl azide; Alkyl *N*-(1-cyclohex-3-enyl)carbamates; Epoxides; Ring-opening.

\* Corresponding author. Tel.: +33 91 5622900; fax: +34 91 5644853; e-mail: iqoc21@iqog.csic.es



Scheme 1.



Scheme 2.

synthetic methodologies. For instance, carbamates of type **B** (R=Et) (**Chart 1**) have been synthesized by photolysis of cyclohexene in the presence of ethyl azidoformate,<sup>8a</sup> by reaction of *trans*-1,2-dichlorohexane with ethyl azidoformate followed by reduction with zinc in ethanol<sup>8b</sup> or by standard Curtius rearrangement on the acyl azide, obtained from cyclohex-3-ene carboxylic acid via the acid chloride, followed by reaction with sodium azide, in the presence of ethanol.<sup>8c</sup> For carbamates of type **B** (R=*t*-Bu) (**Chart 1**), by ring closing metathesis (RCM) reaction of 1-allyl-4-pentenylamines<sup>9a</sup> and by palladium catalyzed reaction of the allyl ester of cyclohex-3-ene carboxylic acid with diphenylphosphoryl azide [(PhO)<sub>2</sub>P(O)N<sub>3</sub>, DPPA] in the presence of sodium azide and *t*-BuOH.<sup>9b</sup> Finally, for carbamates of type **B** (R=Bn) (**Chart 1**), by RCM as above<sup>9a</sup> and also by rearrangement of the adduct obtained in the hetero Diels–Alder reaction of 1,3-cyclohexadiene and *N*-sulfinylbenzyl carbamate.<sup>10</sup> Very surprisingly, to the best of our knowledge, Curtius rearrangement of cyclohex-3-ene carboxylic acid (**1**) in the original conditions as reported by Yamada et al.<sup>11</sup> with DPPA, in the presence of triethylamine and the corresponding alcohol, only has been reported once in literature patent<sup>10c,d</sup> for the synthesis of benzyl *N*-(1-cyclohex-3-enyl)carbamate (**Chart 1**). This fact, coupled to the simplicity of this method, prompted us to investigate the general feasibility of this approach.

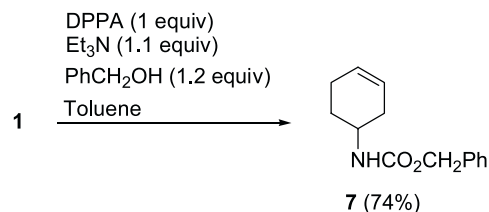
## 2. Results and discussion

Under the standard conditions [DPPA (1.2 equiv), Et<sub>3</sub>N (1.0 equiv)],<sup>11</sup> compound **1** afforded carbamates **2**<sup>8</sup> (54%) and **5**<sup>9</sup> (33%) (**Scheme 1**), using ethanol or *t*-butanol as solvent, respectively. In these reactions, in addition to compounds **2** and **5**, amounts of other secondary compounds, such as the carbamoyl azide (**3**) or the urea (**4**) were detected and isolated (**Scheme 1**). These are commonly formed by-products in this reaction, and the mechanism involved in these processes has been discussed extensively.<sup>11</sup>

Next, several experiments were carried out in order to improve these results.

In fact, when toluene was used as solvent in the presence of ethanol (1.2 equiv), carbamate **2** and carbamoyl azide **3** were isolated in 51 and 32% yields, respectively, while only traces of urea **4** could be detected. When Curtius reaction shown in **Scheme 1** was conducted in the presence of an excess of DPPA (3.5 equiv) and triethylamine (3.9 equiv) in a mixture of ethanol/DMF (1:1, in volume), the reaction was more complex, giving carbamate **2** in 57% yield accompanied by compounds **3** (18%) and **4** (14%), as well as urea **6** (11%) (**Scheme 2**, Eq. 1). Interestingly, in these conditions, but using *t*-butanol as co-solvent no carbamate **5** was detected, but products **3**, **4** and **6** were isolated in 28, 62, 10% yields, respectively (**Scheme 2**, Eq. 2). The good yield in the formation of carbamoylazide **4** in these experimental conditions is worth of mention, as these are particularly useful synthetic intermediates.<sup>12</sup>

Finally, and to our delight, when we applied the experimental conditions shown in **Scheme 1**, but using benzylic alcohol (1.0 equiv) and toluene as solvent, we obtained *N*-benzyl carbamate **7**<sup>10</sup> in 74% yield (**Scheme 3**) in a very clean reaction, that we have scaled up without loss of chemical yield.



Scheme 3.

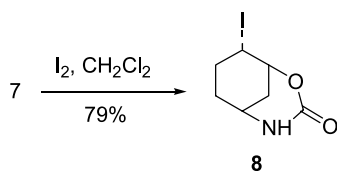
All new (**3**, **4**, **6**) or known compounds (**2**, **5**, **7**) gave analytical data and showed spectroscopic data (see Section 3) in good agreement with their structures or with the



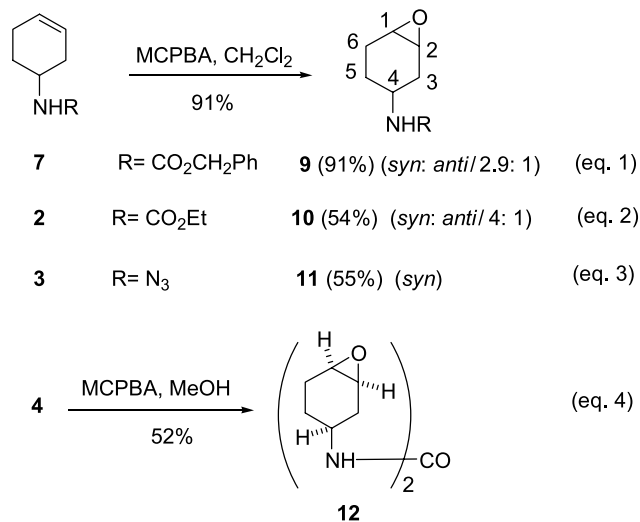
reported data in literature.<sup>8–10</sup> Particularly, in the <sup>1</sup>H NMR spectra of these compounds a new and very diagnostic signal for H1 appears in the range  $\delta$  4.02–3.78 as a multiplet. This signal correlates with C1, observed in the range 46.3–45.7 ppm, in the HMQC experiment. The carbamates, carbamoyl azides and ureas also showed the typical bans in the IR spectra for the carbonyl [(1696–1689 (st, NCO<sub>2</sub>R), 1703 (st, CON<sub>3</sub>), 1618 (NHCONH) cm<sup>-1</sup>] and the azido (2135 cm<sup>-1</sup>) moieties.

Being this protocol and this compound, the best in terms of simplicity and chemical yields (Scheme 3), *N*-benzyl carbamate **7** has been selected to carry out several experiments in order to functionalize the alkene moiety, looking for more advanced, functionalized, preferentially halogenated or oxygenated intermediates, according to our synthetic plan (see Chart 1).

With this idea in mind, first, we tested the iodination of the double bond in order to prepare suitable activated precursors for the subsequent aza-heterocyclization reaction (Chart 1). As shown in Scheme 4, the reaction of compound **7** with iodine in methylene chloride gave the bicyclic carbamate **8**, a compound that has been previously obtained in the reaction of carbamate **5** (Scheme 1) with iodine in the presence of potassium carbonate in ethyl ether.<sup>9a</sup> The reported data for the analogous bromide derivative<sup>9a</sup> were in good agreement with those observed for compound **8**. This result was interesting, but was not optimal for our purposes, and accordingly, we reasoned that the epoxidation of the double bond should provide possibly more useful precursors.



Scheme 4.



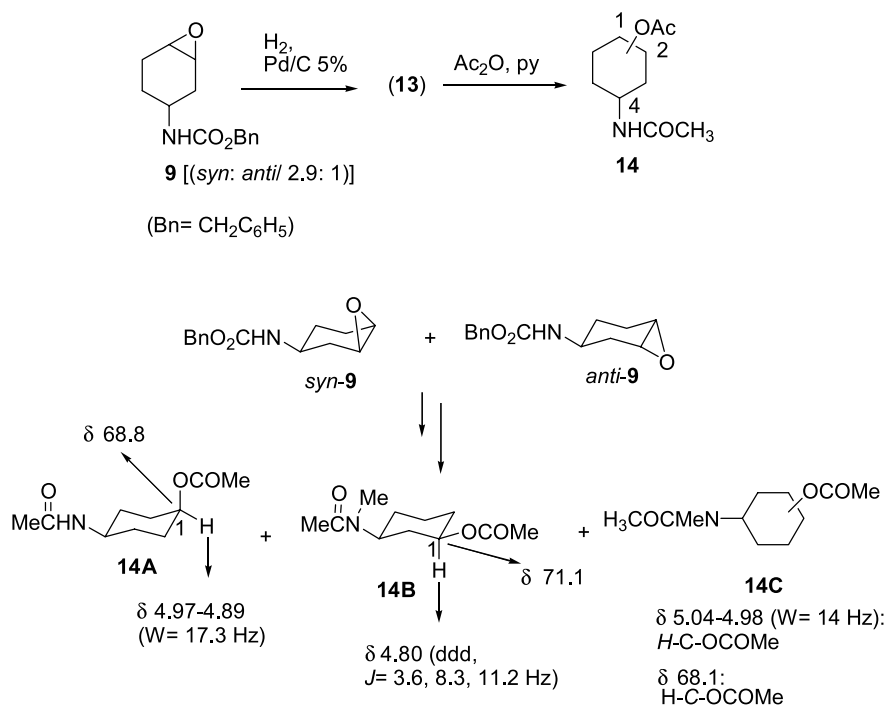
Scheme 5.

The epoxidation of carbamate **7** with MCPBA in methylene chloride gave epoxide **9** (Scheme 5, Eq. 1) as an inseparable mixture of *syn/anti* isomers in a 2.9:1 ratio (determined by GLC–MS analysis) in 91% yield. This result prompted us to investigate the epoxidation reaction on the ethyl carbamate **2**, and the analogous carbamoyl azide **3** and urea **4**. Under the same experimental conditions (see Section 3), compound **2** gave epoxide **10** as a mixture of the *syn* and *anti* isomers in lower yield 54%, but in a slightly better diastereoselection (4:1) (Scheme 5, Eq. 2). Similarly, compounds **3** and **4** afforded the expected compounds **11** (Scheme 5, Eq. 3) and **12** (Scheme 5, Eq. 4) have been isolated in 55 and 52% yields, respectively, as almost diastereomerically pure samples.

From the structural and analytical point of view, these compounds showed excellent data. In the <sup>1</sup>H NMR spectra, in particular, the signals for the vinylic protons have been substituted by new signals, as singlets or multiplets, for protons H1 and H2 in the range 3.20–3.13 ppm, corresponding to the epoxide protons. Compounds **11** and **12**, as well as the major isomers in compounds **9** and **10**, have been tentatively assigned as the *syn* isomers, based on the well established stereochemical trend observed during the epoxidation of related 1-aminocyclohexene derivatives, and also by detailed comparison of their similar spectroscopic data with those observed for the epoxide of (*N*-benzyl,*N*-trifluoroacetyl)aminocyclohex-3-ene.<sup>6</sup>

With a high yielding and simple access to epoxides **9–12**, next we decided to investigate the opening of the epoxide ring on these cyclohexylamino containing substrates, a reaction that to the best of our knowledge has not been previously investigated. Conversely, the analogous ring opening of 1,2-epoxides on *cis* and *trans*-1,2-oxides of 4-(benzyloxy)cyclohexene, 4-[(benzyloxy)methyl]cyclohexene and related compounds<sup>13,14</sup> has been extensively investigated, and proved useful for the synthesis of the cyclohexyl moiety of several target molecules of interest.<sup>15</sup> According to the *trans*-diaxial ring opening reaction (Fürst–Plattner rule<sup>16</sup>) the *cis*-1,2-oxide of 4-[(benzyloxy)methyl]cyclohexene, for instance, gives exclusively, nucleophilic *trans*-attack at C-2,<sup>15</sup> a result that is suitable for our initial purposes leading to the synthesis of precursors for 7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives (Chart 1). For the exploratory experiments we have selected the inseparable mixture (2.9:1) of epoxides *syn/anti*-**9**, and the hydrogenation reaction as we speculated that after the hydrogenolysis of the benzyloxycarbonyl group the resulting free amino group would spontaneously cyclize to give the desired intermediates.

The hydrogenation (H<sub>2</sub>, Pd/C 5%, 1 atm, rt) of epoxide **9** [*syn/anti* 2.9:1] gave a crude (**13**) that, after acetylation and chromatography, provided a mixture of products, whose spectroscopic and chromatographic analysis showed that it was formed by three compounds (**14A–C**) in 70, 22.5 and 7.5% ratio, respectively (Scheme 6). The coupled MS/GLC analysis gave the corresponding mass spectrum for each component. Accordingly, we could assign 199 as the molecular picks for **14A**, and for **14B/C**, 213, each one. The <sup>1</sup>H NMR analysis of the whole mixture showed no *N*-benzyl and epoxide protons, appearing broad singlets for



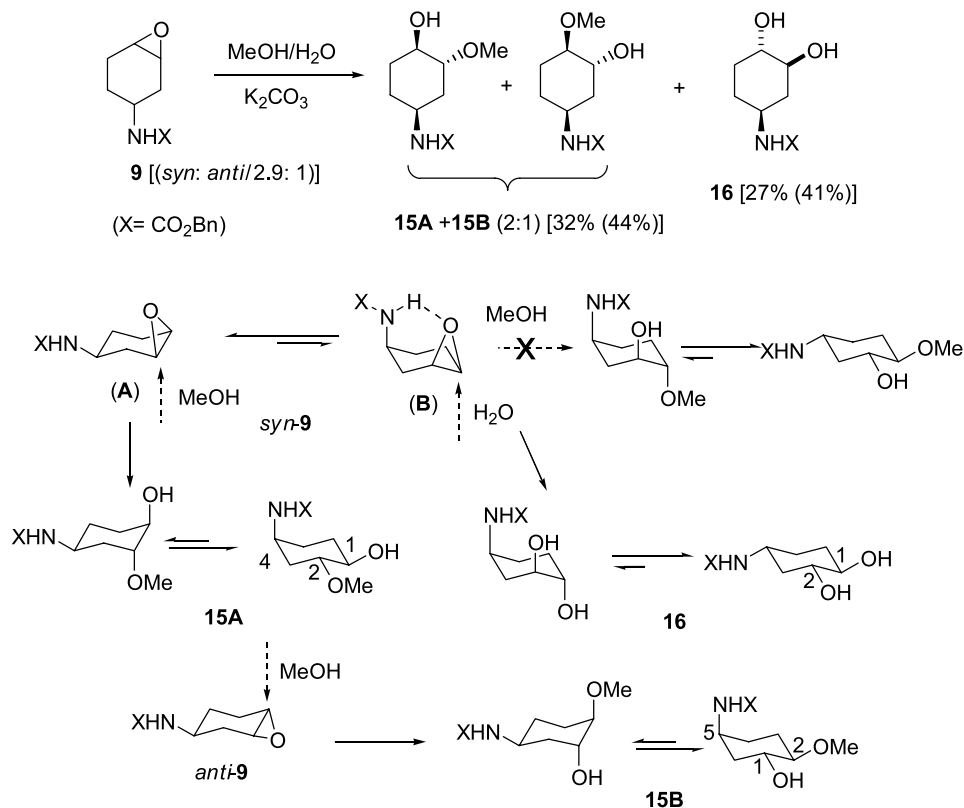
Scheme 6.

NHCOCH<sub>3</sub> at 5.62–5.25 ppm, multiplets and singlets for H–C–OCOCH<sub>3</sub> in the range 5.05–4.50 ppm, and 2.04/1.97 and 2.03/1.95 ppm, respectively; a broad multiplet between 4.00–3.78 ppm for HCNHCOR and, finally, we could observe a series of three singlets (intensity) at 2.87 (31.6) and 2.84 (19.9) ppm that correlated in the HMQC experiment with signals at 30.2 and 27.0 ppm, respectively, in the <sup>13</sup>C NMR spectrum. Coherent with these data, in this experiment we could also locate signals for carbonyl (not a carbamate) function at 170.3/169.1 and 170.0/168.9 ppm, as well as 23.5/21.3 and 23.4/21.2 ppm, which clearly suggest the presence of an acetate and/or acetamide functional moieties. To sum up, it is clear that the hydrogenation of epoxides **9** has resulted in the reduction of the epoxide with simultaneous hydrogenolysis of the *N*-benzyl carbamate to yield a mixture of 3 or 4-(*cis/trans*)-aminocyclohexanols (**13**);<sup>17</sup> after acetylation major (*cis/trans*)-3 (or 4)-acetamidocyclohexyl acetate (**14A**) should have resulted (M<sup>+</sup> 199, C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>), while the two minor derivatives with molecular picks equal to 213 are presumably *N*-methyl *cis* or *trans*-3(or 4)-acetamidocyclohexyl acetates (**14B/C**, C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>). Looking more carefully into the <sup>13</sup>C NMR, DEPT and HMQC spectra for the major isomer (**14A**) we observed signals for H–C–OCOCH<sub>3</sub> (68.8 ppm), H–C–NHCOCH<sub>3</sub> (46.8 ppm) and for two methylene groups, as intense signals, at 28.4 and 27.5 ppm, a fact that suggests a very symmetric compound, only possible in *cis*-4-acetamidocyclohexyl acetate (Scheme 6), obtained by reduction of the major epoxide *syn*-**9**; this is also in agreement with the bandwidth (W = 17.3 Hz)<sup>13</sup> observed for H1 (4.97–4.89 ppm) in the <sup>1</sup>H NMR spectrum. As in the DEPT experiment we also detected six significant (at 38.1, 32.2, 31.1, 29.6, 24.2, 21.2 ppm) and three minor (at 35.7, 29.7, 25.3 ppm) signals for the carbons of methylene groups, we have hypothesized that the second product (22.5%) in the mixture (**14B**) is the *N*-methyl known *cis*-3-acetamido-

cyclohexyl acetate.<sup>18,19</sup> In agreement with this, the proton at C1 joint to the acetoxy moiety appears at 4.80 ppm (as a ddd) with vicinal coupling constants for two axial and one equatorial protons (Scheme 6). Regarding the third compound (**14C**) (7.5%) the spectroscopic data shown in Scheme 6 agree for the *cis*-4-(*N*-methyl 9acetamidocyclohexyl acetate, but we cannot rule out an alternative *trans*-3-(*N*-methyl)acetamidocyclohexyl acetate structure. In summary, we conclude that the hydrogenation of the mixture **9** (*syn/anti*: 2.9/1) gave mixtures of 3- and 4-substituted aminocyclohexyl derivatives.

This unexpected result prompted us to investigate the potassium carbonate/MeOH/H<sub>2</sub>O intramolecular epoxide ring opening, a process that has been applied by Fletcher et al. on *trans*-1,2-epoxide-(*N*-benzyl,*N*-trifluoroacetyl)-aminocyclohexane for the synthesis of intermediates on route to epibatidine.<sup>6b</sup> After 6 days at rt (see Section 3) we isolated recovered pure *syn*-**9** starting material, and two sets of products. The first set consisted of an inseparable mixture of compounds **15A/B** in a 2:1 ratio, isolated in 32% yield; the second set was formed by product **16** isolated in 27% yield (Scheme 7). The full analysis of the mixture **15A/B** clearly showed us this was a mixture of *trans*-2-methoxy-1-cyclohexanols obtained by intermolecular ring opening by the methanol at the *syn/anti*-**9** epoxides, respectively. In fact, the stereospecific *anti* addition appears to be the rule for the ring opening addition of oxiranes with nucleophiles.<sup>14</sup> Major product (**15A**) should be the result of the diaxial attack, in accordance with the Fürst-Plattner rule,<sup>16</sup> of methanol at C2 on *syn*-**9** epoxide. Assuming that in related *trans* 4-(or 5)(benzyloxy)-2-methoxy-1-cyclohexanol derivatives,<sup>13a</sup>  $\delta$  H–C–OCH<sub>3</sub>  $\gg$   $\delta$  H–C–OH, and that conformer *syn*(A)-**9** is more stable than conformer *syn*(B)-**9**,<sup>13</sup> the shapes for H1 ( $\delta$  3.22–3.16, W = 24.5 Hz) and H2 ( $\delta$  3.63–3.54, W = 28.5 Hz) suggest that in compound **15A** two



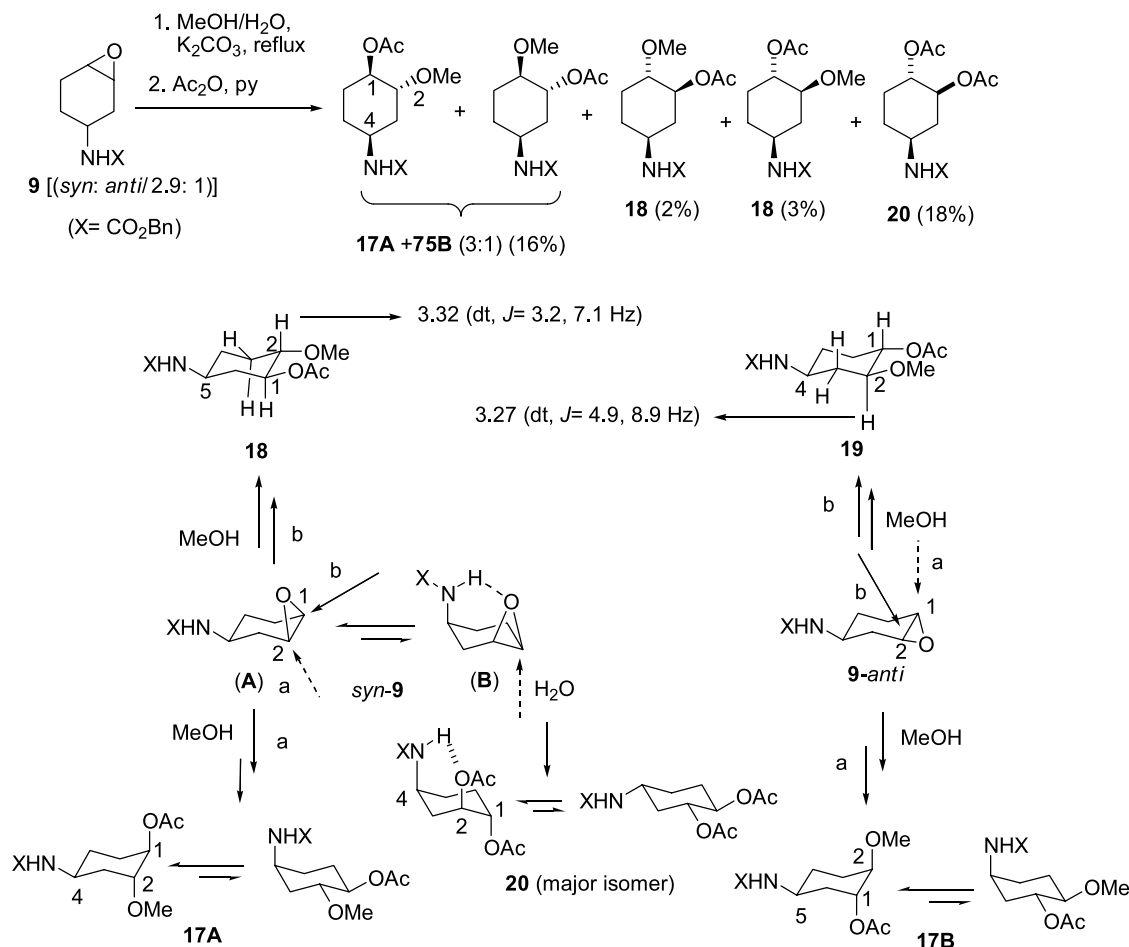


Scheme 7.

conformers are in equilibrium, favoring the conformer with the carbamate in pseudoaxial orientation (Scheme 7), giving values for the bandwidth promedium between  $W_{\text{Heq}} = 15.0$  Hz, and  $W_{\text{Hax}} = 37.5$  Hz.<sup>13a</sup> Analogously, compound **15B** should be the result of the diaxial attack of methanol at C 1 on *anti-9* epoxide, as shown by the observed shapes for H1 ( $\delta$  3.76–3.68,  $W = 24.5$  Hz) and H2 ( $\delta$  3.10–3.04,  $W = 26.7$  Hz). Precisely, and based on these data, we have ruled out the nucleophilic attack of methanol on possible chelated species,<sup>13</sup> by the potassium counterion or by a simple O–H bond, on the less stable conformer of *syn(B)-9*, that would yield *t*-5-(*N*-benzyloxycarbonylamino)-*t*-2-methoxy-*r*-1-cyclohexanol with the three substituents in pseudoequatorial orientation, showing protons with higher bandwidths (Scheme 7). Product **16** was isolated as a diastereomerically pure compound, whose analytical and spectroscopic data are in good agreement with a *trans*-1,2-diol derivative, possibly obtained after epoxide ring opening by water on the chelated conformer of isomer *syn(B)-9* by an hydrogen bond (Scheme 7). In fact, in the <sup>1</sup>H NMR spectrum we could locate H1, H2 and H4 with bandwidth in the high range of around 37 Hz, what means that **16** is a compound in a highly preferred conformation with these protons in axial orientation.

To sum up, in this reaction no intramolecular epoxide ring opening was observed, the only isolated products came from the intermolecular epoxide ring opening by the solvents used; in addition, the reaction was incomplete. Thus, we decided to force the reaction conditions (refluxing for 20 h) and the crude was acetylated. After work-up and chromatography we have isolated and characterized compounds **17A/B** (a mixture of isomers in a 3:1 ratio in 16% overall

yield from **9**), **18** (2%), **19** (3%) and **20** (18%, as a mixture of isomers in a 2/1 ratio) (Scheme 8). After inspection of the spectroscopic data for compounds **17A/B** we conclude that these compounds are the corresponding acetylated derivatives of the mixture of alcohols **15A/B** (Scheme 7), but in this case the equilibrium of conformers must be significantly shifted to the conformers with the acetoxy and the methoxy groups in axial orientation, as it was deduced from the values for the bandwidth for H1 and H2, in the range of 11–12 Hz. This fact could be a result of the absence of the stabilizing hydrogen bonds present in the pair **15A/B**, and the unfavorable *gauche* interaction between the acetoxy and the methoxy groups, absent in the conformer with these groups in axial orientation that places also the sterically demanding *N*-benzyl carbamate group in a more favorable equatorial orientation. Accordingly, and as expected a mixture of compounds **15A/B** after acetylation afforded a mixture of acetates identical to compounds **17A/B**. To sum up, these products should be the result of the initial attack of methanol on the major conformer *syn(A)-9* at carbon C2, or in conformer *anti-9* at carbon C1, respectively, following a preferred *trans*-diaxial orientation. Conversely, minor compounds **18** and **19** are possibly the result of methanol attack on the major conformer *syn(A)-9* at carbon C1, and on conformer *anti-9* at carbon C2 (Scheme 8); the chemical shift and coupling constants for the protons bonded to the C–OMe are in very agreement with this hypothesis (see Scheme 8). Finally, product **20** was isolated as a mixture of two isomers, but the spectroscopic data only allowed us to assign the structure shown in Scheme 8 for the major isomer; in fact, in the <sup>1</sup>H NMR spectrum we observed signals for H1 and H2 corresponding for two protons joint to carbons substituted with acetoxy groups and bandwidth



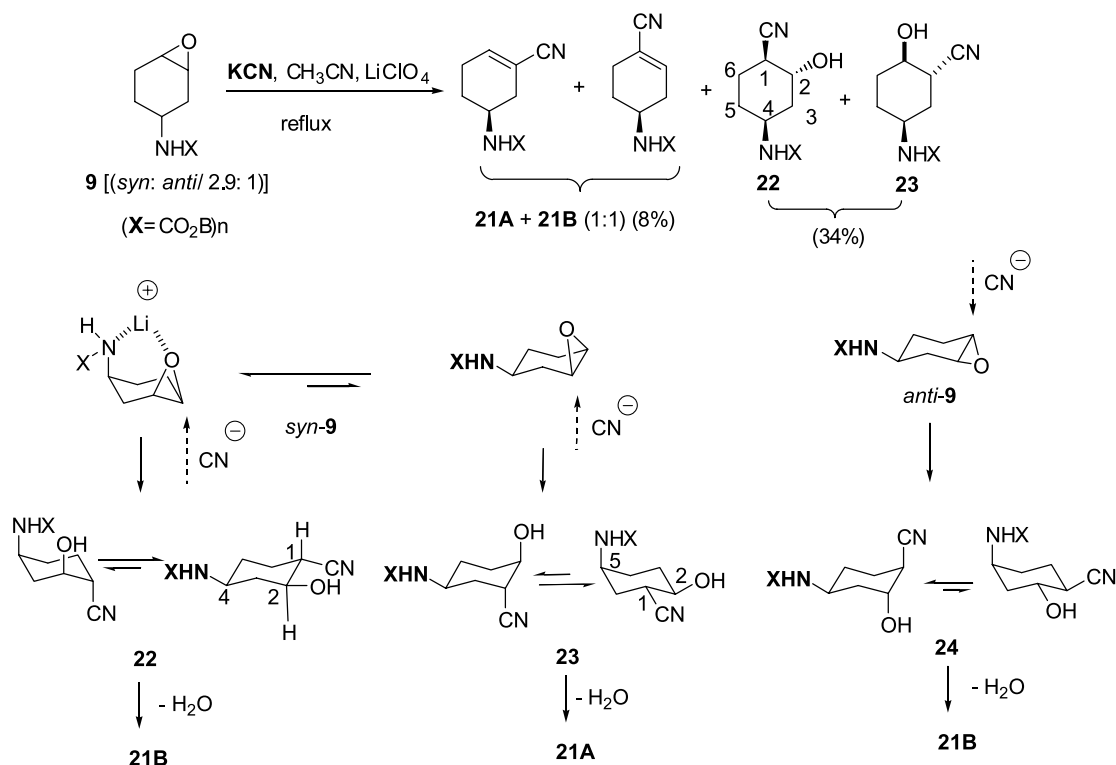
Scheme 8.

around 13–18 Hz, what means that these protons are oriented in equatorial, the acetoxy groups being axial, a strong hydrogen bond between the NH on the carbamate and the oxygen at the acetoxy at C2 stabilizing this conformer, minimizing also the unfavorable gauche-interaction between the acetoxy groups in the other conformer in equilibrium. This product should be the result of the attack of water to the *syn*(**B**)-**9** conformer in a *trans*-diaxial orientation. In fact, and as expected, the acetylation of compound **16** (Scheme 7) gave a compound similar to the major product **20**, confirming this structural assignment. In summary, the epoxide ring opening with methanol/water in the presence of potassium carbonate of compound **9** resulted in exclusive intermolecular reactions, following preferential attack in diaxial orientation in chelated or non-chelated intermediates.

In view of this, and pursuing with our initial project, then we considered the direct incorporation of a carbon fragment by nucleophilic attack to epoxide. In consequence, in the next experiments we investigated similar reaction using potassium cyanide in acetonitrile in the presence of lithium perchlorate, a reaction system which is presumed to favor, depending on the concentration, lithium-chelated participating reactive species.<sup>13</sup> Under these conditions (see Section 3), and starting from the mixture *syn/anti*-**9** we have isolated minor amounts of an inseparable mixture (1:1) of  $\alpha,\beta$ -unsaturated nitriles **21**, in poor yield (8%), and the

$\beta$ -hydroxynitrile derivatives **22** and **23** in 34% overall yield (Scheme 9).

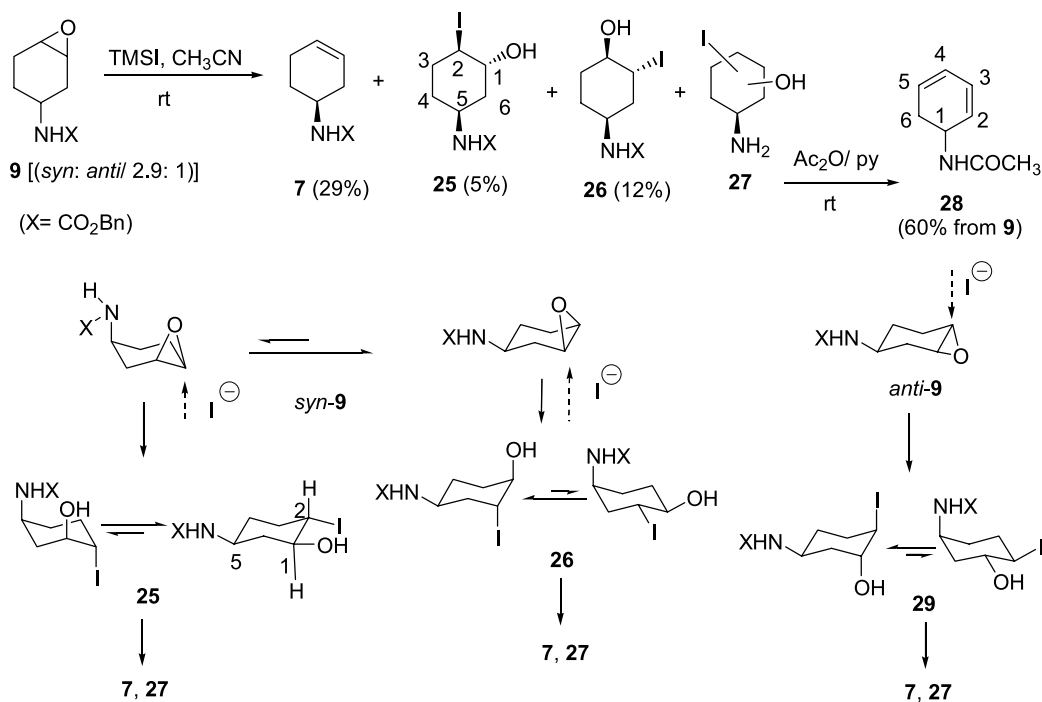
The structure of compounds **21A/B** has been easily established by their analytical data, as well as by simple inspection of the IR spectrum (band at 2210 cm<sup>-1</sup> for a  $\alpha,\beta$ -unsaturated nitrile). In the <sup>1</sup>H NMR we observed vinylic protons at 6.62 and 6.54 ppm spectrum, consistent with the signals at 144.4/142.1 ppm, at 118.8/118.7 and 112.4/110.3 ppm in the <sup>13</sup>C NMR spectrum for the carbons in a H–C=C(CN) functional moiety. Regarding the other products, and according to the spectroscopic and analytical data, major compound **22** is a  $\beta$ -hydroxynitrile resulting from the attack on epoxide *syn*-**9** following the diaxial orientation in a chelated intermediate (Scheme 9) as we could deduce by analysis of the coupling constants for H1 (2.42 ppm, ddd, *J* = 8.8, 11.1, 3.9 Hz) and H2 (3.86 ppm, br t, *J* = 8.7 Hz). These assignments were confirmed in the <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMQC and in the <sup>1</sup>H–<sup>1</sup>H COSY experiments, as the multiplet at 3.70–3.60 ppm, corresponding to a proton bonded to a carbon at 47.3 ppm (C4) was coupled exclusively to the multiplets at 1.43–1.23 ppm, corresponding for H3 and 2 H5; accordingly, the proton (3.86 ppm, H2) bonded to the carbon (69.1 ppm, C2), bearing the hydroxyl group was coupled with the signals for H–C(CN) (2.42 ppm) and with the signals at ppm (H3) at 2.32 and at 1.43–1.23 ppm (H3'). The structure of the minor  $\beta$ -hydroxynitrile is **23** (Scheme 9), resulting after diaxial



Scheme 9.

attack on the minor conformer ‘non-chelated’ of major *syn*-**9**. In agreement with this, in the  $^1\text{H}$  NMR spectrum of compound **23** we could locate H1 (2.76–2.62) as a multiplet with a high ( $W = 39$  Hz) bandwidth. This is also possible on the major conformer of possible compound **24**, obtained by *trans*-diaxial attack on the minor *anti*-**9** isomer (Scheme 9), but we have excluded this possibility after careful inspection of the  $^1\text{H}$ – $^1\text{H}$  COSY and the HMQC experiments, which

clearly showed us that H5 was coupled with one of the protons (H6) coupled to H1, only possible in product **23**. Obviously, we cannot rule out the possible formation of compound **24**, but we suggest that this product, not observed, if formed, gives the  $\alpha,\beta$ -unsaturated nitrile **21B**, after dehydration. In addition, the formation of compounds **21A/B** are the result of cyanide mediated H–C–CN abstraction followed by elimination of the  $\beta$ -hydroxy



Scheme 10.

group with the final result of loss of water on compounds **22** and **23**, respectively (Scheme 9).

Next we turned our attention to the reaction of epoxide **9** with trimethylsilyl iodide<sup>20</sup> in order to achieve selective hydrogenolysis of the carbamate looking for a free amino derivative in which we could induce possibly intramolecular ring opening of the epoxide. Under the usual conditions<sup>20</sup> we observed a very complex reaction mixture, but after careful chromatography we were able to isolate carbamate **7** (29%), identical to an authentic sample previously prepared by us (see above), iodohydrins **25** (5%), **26** (12%), and a more polar product (**27**), which showed no benzyl carbamate functional moiety in the <sup>1</sup>H NMR spectrum. The acetylation of this product as usual afforded acetamide **28** (Scheme 10) in 60% overall yield from epoxide **9**. The structure of the less polar, minor iodohydrin **25**, has been assigned by detailed spectroscopic analysis; in fact, we could analyze the proton joint at the carbon bearing the iodide atom at 3.84 ppm as a ddd, with vicinal coupling constants (4.2, 9.6, 11.7 Hz) in agreement with a proton in C1 in axial orientation, while in the major, diastereomerically pure, iodohydrin **26**, the same proton appeared as a multiplet with  $W=22.2$  Hz, coherent with a iodide atom located at C2 in a product showing a mixture of chair conformers (Scheme 10). For the same reasons, and as shown in Scheme 10, we cannot discard the structure **29** for this product, arising by *trans*-diaxial attack on the minor *anti*-**9** isomer; unfortunately, in this case the protons bonded to the carbon bearing the *N*-benzyl carbamate and the hydroxyl group overlap at 3.76–3.66 ppm, and the final assignment is difficult; however, we think that the second, major iodohydrin should be most probably **26**, coming from the major isomer *syn*-**9** in a 'non-chelated' intermediate.<sup>13</sup> In addition, in this reaction we have isolated a more polar product (**27**), without the benzyl group, that after acetylation, afforded acetamide **28** (Scheme 10). In fact, in the <sup>1</sup>H NMR of compound **28** we have observed signals for four vinylic protons in the range 6.47–5.43 ppm that correspond to the signals at 125.0, 124.1, 122.1 and 108.7 ppm in the <sup>13</sup>C NMR spectrum according to the HMQC experiment; in addition, only an acetyl group has been located H1 (5.56–5.50 ppm, multiplet) and two protons at high field corresponding to 2 H6, as a broad singlet at 2.49 ppm. These data fit perfectly in the 1-acetamido-2,4-cyclohexadienyl structure for **28**. In overall, the formation of product **7** is possibly the result of the reaction of TMSI on iodohydrins **25** and/or **26**. The formation of product **27** is the result of the *N*-benzyl deprotection on the iodohydrins **25** and/or **26**; finally, it is expected that the basic medium compound **27** suffers large dehydration, elimination of HI, followed by acetylation, to give **28**.

In summary, the Curtius rearrangement on cyclohex-3-ene carboxylic acid is a simple and efficient method for the synthesis of alkyl *N*-(1-cyclohex-3-enyl)carbamates, that compares very favorably with other methodologies in terms of simplicity and chemical yields. Some useful synthetic transformations on the *N*-benzylcarbamate **7** have been also reported, including the iodination and epoxidation reactions. Finally, on the mixture of *syn/anti*-**9** epoxides, we have investigated the ring opening reaction with different reactive systems, such as hydrogen, methanol/water, potassium

cyanide and ITMS, processes that have afforded diverse functionalized cyclohexylamino derivatives with moderate selectivities and acceptable chemical yields.

### 3. Experimental

#### 3.1. General methods

Reactions were monitored by TLC using precoated silica gel aluminum plates containing a fluorescent indicator (Merck, 5539). Anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> was used to dry organic solutions during work-ups and the removal of solvents was carried out under vacuum with a rotary evaporator. Flash column chromatography was performed using silica gel 60 (230–400 mesh, Merck). <sup>1</sup>H spectra were recorded with a Varian VXR-300S spectrometer and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded with a Bruker WP-200-SY. Values with (\*) can be interchanged.

*General method for the Curtius rearrangement.* (A) A solution of cyclohex-3-ene carboxylic acid (**1**), DPPA (1.2 equiv) and triethylamine (1.0 equiv) in the corresponding dry alcohol (ethanol or *t*-butanol) (0.16 M) were refluxed until complete reaction (TLC analysis). The reaction mixture was cooled, the solvent was removed, the residue was dissolved in methylene chloride; then, the organic phase was washed with 5% aqueous solution of citric acid, water, aqueous saturated solution of sodium bicarbonate, and brine. The organic phase was dried with (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, evaporated and the crude submitted to chromatography to give the corresponding products. (B) *With toluene as solvent.* As above, a solution of cyclohex-3-ene carboxylic acid (**1**), DPPA (1.2 equiv) and triethylamine (1.1 equiv) in dry toluene (0.13 M) was stirred at rt for 30 min, and were warmed at 60 °C for 30 min; then, the alcohol (1.2 equiv) and the reaction was warmed at 60 °C complete reaction (TLC analysis). (C) *With DMF as co-solvent.* As above, a solution of cyclohex-3-ene carboxylic acid (**1**), DPPA (3.5 equiv) and triethylamine (3.9 equiv) in a mixture of the corresponding dry alcohol (ethanol or *t*-butanol) and dry DMF (1:1 in volume) (0.13 M) were warmed at 80 °C, until complete reaction (TLC analysis).

*General method for the epoxidation.* To a solution of the substrate in dry methylene chloride (0.11 M), under argon and stirring, cooled in a water-ice bath, MCPBA (1.5 equiv) was slowly added. Then, the mixture was warmed at rt overnight. The precipitated solid was filtered, washed with cold methylene chloride, and the organic phase was washed with a 10% aqueous solution of sodium thiosulfite, 10% aqueous solution of sodium bicarbonate, brine, and the dried. After filtration, the solvent was evaporated, and the residue purified by chromatography.

*General method for acetylations.* The product to be acetylated was reacted with a mixture of Ac<sub>2</sub>O/pyridine (1/1, in volume) at rt for the time stated in each case. When the reaction was complete, the solvents were removed using toluene, and the crude was submitted to chromatography.

##### 3.1.1. Curtius rearrangement of cyclohex-3-ene carboxylic acid (**1**) with ethanol. (a) Following General

method for the Curtius rearrangement, a solution of cyclohex-3-ene carboxylic acid (**1**) (0.19 mL, 1.58 mmol), DPPA (0.41 mL, 1.90 mmol, 1.2 equiv) and triethylamine (0.24 mL, 1.74 mmol, 1.0 equiv) in dry ethanol (10 mL, 0.16 M) were refluxed 14 h. After work-up and chromatography (hexane/EtOAc, 5% to AcOEt) ethyl carbamate **2** (145.6 mg, 54%), carbamoylazide **3** (23.5 mg, 9%) and urea **4** (64 mg, 37%) were isolated.

(b) Following General method for the Curtius rearrangement with toluene as solvent a solution of cyclohex-3-ene carboxylic acid (**1**) (0.19 mL, 1.58 mmol), DPPA (0.41 mL, 1.90 mmol, 1.2 equiv) and triethylamine (0.24 mL, 1.74 mmol, 1.0 equiv) in dry ethanol (10 mL) were refluxed 16 h. After work-up and chromatography (hexane/EtOAc, 10% to AcOEt) ethyl carbamate **2**<sup>8</sup> (137.2 mg, 51%) and carbamoylazide **3** (83.3 mg, 32%) were isolated.

(c) Following General method for the Curtius rearrangement with DMF as co-solvent, a solution of cyclohex-3-ene carboxylic acid (**1**) (0.19 mL, 1.58 mmol), DPPA (1.12 mL, 5.55 mmol, 3.5 equiv) and triethylamine (0.85 mL, 6.14 mmol, 3.9 equiv) in a mixture of dry ethanol/DMF (6 mL/6 mL, 0.13 M) were warmed at 80 °C for 13 h. After work-up and chromatography (hexane/EtOAc, 10% to AcOEt) ethyl carbamate **2**<sup>8</sup> (152 mg, 57%), carbamoylazide **3** (47 mg, 18%), and ureas **4** (24 mg, 14%) and **6** (30 mg, 11%) were isolated. **Compound 2**<sup>8</sup>: oil; IR (film)  $\nu$  3325, 2920, 1693 (st,  $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1533, 1306, 1236, 1052  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5.64 (dm,  $J=10.2$  Hz, 1H, H4), 5.63 (dm,  $J=10.2$  Hz, 1H, H3), 4.74 (br s, 1H,  $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.07 (q,  $J=6.8$  Hz, 2H,  $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.79 (m, 1H, H1), 2.35 (d,  $J=16.7$  Hz, 1H, H2), 2.09 (br s, 2H, 2H5), 1.89–1.79 (m, 2H, H6, H2'), 1.58–1.46 (m, 1H, H6'), 1.20 (t, 3H,  $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  155.9 ( $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 126.8 (C4), 124.2 (C3), 60.4 ( $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 45.9 (C1), 31.9 (C2), 28.2 (C6), 23.4 (C5), 14.5 ( $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); MS (CI):  $m/z$  170  $[\text{M}+1]^+$ , 192  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 339  $[\text{M}+1]^+$ , 361  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Anal. Calcd  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2$ : C, 63.88; H, 8.93; N, 8.28. Found: C, 63.67; H, 8.74; N, 8.42. **Compound 3**: mp 69–71 °C; IR (KBr)  $\nu$  3430, 2135 (st,  $\text{CON}_3$ ), 1703 (st,  $\text{CON}_3$ ), 1675, 1544, 1230  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5.69 (dm,  $J=10.1$  Hz, 1H, H4), 5.60 (dm,  $J=10.1$  Hz, 1H, H3), 5.08 (br s, 1H,  $\text{NHCON}_3$ ), 3.96 (m, 1H, H1), 2.40 (d,  $J=17.3$  Hz, 1H, H2), 2.13 (br s, 2H, 2H5), 1.94–1.85 (m, 2H, H6, H2'), 1.67 (m, 1H, H6');  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  155.6 ( $\text{NHCON}_3$ ), 127.0 (C4), 123.8 (C3), 46.3 (C1), 31.4 (C2), 27.7 (C6), 23.1 (C5); MS (CI):  $m/z$  167  $[\text{M}+1]^+$ , 189  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Anal. Calcd  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$ : C, 50.59; H, 6.07; N, 33.71. Found: C, 50.42; H, 6.11; N, 33.56. **Compound 4**: mp 222–225 °C; IR (KBr)  $\nu$  3427, 3322, 2937, 1618 (st,  $\text{NHCONH}$ ), 1575, 1300  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  5.73 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H,  $\text{NHCONH}$ ), 5.63–5.54 (m,  $2\times 2\text{H}$ , H4, H3), 3.60 (m,  $2\times 1\text{H}$ , H1), 2.19 (d,  $J=16.8$  Hz,  $2\times 1\text{H}$ , H2), 2.03 (br s,  $2\times 2\text{H}$ , H5), 1.78–1.70 (m,  $2\times 2\text{H}$ , H6, H2'), 1.41–1.29 (m,  $2\times 1\text{H}$ , H6');  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 75 MHz)  $\delta$  156.9 ( $\text{NHCONH}$ ), 126.6 (C4), 125.1 (C3), 44.1 (C1), 32.0 (C2), 28.6 (C6), 23.6 (C5); MS (CI):  $m/z$  221.2  $[\text{M}+1]^+$ , 243.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 441.4  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Anal. Calcd  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ : C, 70.87; H, 9.15; N, 12.72. Found: C, 70.68; H, 9.04; N, 12.65. **Compound 6**: mp 119–121 °C; IR (KBr)  $\nu$  3427, 3324, 2915, 1628 [st,

$\text{NHCON}(\text{CH}_3)_2$ ], 1534  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5.68–5.57 (m, 2H, H4, H3), 4.33 [br s, 1H,  $\text{NHCON}(\text{CH}_3)_2$ ], 4.02–3.91 (m, 1H, H1), 2.87 [s, 6H,  $\text{NHCON}(\text{CH}_3)_2$ ], 2.39 (d,  $J=17.2$  Hz, 1H, H2), 2.11 (s, 2H, H5), 1.92–1.81 (m, 2H, H6, H2'), 1.55–1.49 (m, 1H, H6');  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  158.0 [ $\text{NHCON}(\text{CH}_3)_2$ ], 127.1 (C4), 124.9 (C3), 45.7 (C1), 36.2 [ $\text{NHCON}(\text{CH}_3)_2$ ], 32.6 (C2), 28.9 (C6), 23.8 (C5); MS (CI):  $m/z$  169  $[\text{M}+1]^+$ , 191  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 337  $[\text{M}+1]^+$ , 359  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Anal. Calcd  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ : C, 64.25; H, 9.59; N, 16.65. Found: C, 64.41; H, 9.63; N, 16.42.

**3.1.2. Curtius rearrangement of cyclohex-3-ene carboxylic acid (**1**) with *t*-butanol.** (a) Following General method for the Curtius rearrangement, a solution of cyclohex-3-ene carboxylic acid (**1**) (0.19 mL, 1.58 mmol), DPPA (0.34 mL, 1.58 mmol, 1.2 equiv) and triethylamine (0.22 mL, 1.58 mmol, 1.0 equiv) in dry *t*-butanol (10 mL, 0.16 M) were refluxed 48 h. After work-up and chromatography (hexane/EtOAc, 5% to AcOEt) *t*-butyl carbamate **5**<sup>9</sup> (104 mg, 33%), carbamoylazide **3** (9.3 mg, 4%) and urea **4** (94 mg, 54%) were isolated. **Compound 5**<sup>9</sup>: mp 52–55 °C; IR (film)  $\nu$  3427, 3316, 3021, 2929, 1696 [st,  $\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 1677, 1531, 1364, 1048  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5.70–5.56 (m, 2H, H4, H3), 4.54 [br s, 1H,  $\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 3.78 (m, 1H, H1), 2.38 (d,  $J=17.0$  Hz, 1H, H2), 2.12 (br s, 2H, 2H5), 1.90–1.83 (m, 2H, H6, H2'), 1.57–1.50 (m, 1H, H6'), 1.45 [s, 9H,  $\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ];  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  155.4 [ $\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 127.0 (C4), 124.6 (C3), 79.1 [ $\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 45.7 (C1), 32.1 (C2), 28.5 [2 C, C6,  $\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , C6], 23.7 (C5); MS (CI):  $m/z$  142.1  $[\text{M}-55]^+$ , 198.2  $[\text{M}+1]^+$ , 220.2  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 417.5  $[\text{M}+23]^+$ . Anal. Calcd  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ : C, 66.97; H, 9.71; N, 7.10. Found: C, 66.81; H, 9.82; N, 7.23.

(b) Following General method for the Curtius rearrangement with DMF as co-solvent, a solution of cyclohex-3-ene carboxylic acid (**1**) (0.19 mL, 1.58 mmol), DPPA (1.12 mL, 5.55 mmol, 3.5 equiv) and triethylamine (0.85 mL, 6.14 mmol, 3.9 equiv) in a mixture of dry ethanol/DMF (6 mL/6 mL, 0.13 M) were warmed at 80 °C for 13 h. After work-up and chromatography (hexane/EtOAc, 10% to AcOEt) carbamoylazide **3** (73 mg, 28%), and ureas **4** (108 mg, 62%) and **6** (27 mg, 10%) were isolated.

**3.1.3. Curtius rearrangement of cyclohex-3-ene carboxylic acid (**1**) with benzyl alcohol.** Following General method for the Curtius rearrangement in toluene as solvent, a solution of cyclohex-3-ene carboxylic acid (**1**) (2 g, 16.17 mmol), DPPA (4.1 mL, 19.40 mmol, 1.2 equiv), triethylamine (2.48 mL, 17.79 mmol, 1.0 equiv) in dry toluene (10 mL, 0.16 M) were stirred 30 min at rt, and at reflux for 30 min more. Then, benzyl alcohol (2.0 mL, 19.40 mmol) was added and the mixture was refluxed 13 h. After work-up and chromatography (hexane/EtOAc, 5%) ethyl carbamate **7**<sup>10</sup> (3.0 g, 74%) was isolated. **Compound 7**: mp 64–67 °C; IR (KBr)  $\nu$  3427, 3322, 2937, 1689 (st,  $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 1575, 1300  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.36–7.29 (m, 5H,  $\text{HNCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.67 (dm,  $J=10.0$  Hz, 1H, H4), 5.58 (dm,  $J=10.0$  Hz, 1H, H3), 5.09 (s, 2H,  $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.80 (br s, 1H,  $\text{HNCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3.87 (m, 1H, H1), 2.39 (d,  $J=17.1$  Hz, 1H, H2), 2.12 (br s, 2H, 2H5), 1.93–1.85 (m, 2H, H6, H2'), 1.63–1.51 (m,



1H, H6');  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  155.7 ( $\text{HNCO}_2\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 136.5, 128.4, 128.1, 128.0 ( $\text{HNCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 126.9 (C4), 124.2 (C3), 66.6 ( $\text{HNCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 46.1 (C1), 31.8 (C2), 28.1 (C6), 23.3 (C5); MS (CI):  $m/z$  232  $[\text{M}+1]^+$ , 254  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Anal. Calcd  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ : C, 72.70; H, 7.41; N, 6.06. Found: C, 72.55; H, 7.35; N, 6.22.

**3.1.4. Iodination of carbamate 7.** To a solution of compound **7** (79.7 mg, 0.34 mmol) in dry methylene chloride (6 mL), under argon and at rt,  $\text{I}_2$  (131.2 mg, 0.517 mmol) was added. After 88 h, a 5% aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  was added, and the mixture was extracted with more  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The organic phase was washed with brine dried, filtered and evaporated to give a crude, that was submitted to chromatography eluting with hexane/AcOEt mixtures, to give compound **8** (72.3 mg, 79%): amorphous solid; IR (KBr)  $\nu$  3427, 3234, 3108, 2947, 1732 (st,  $\text{NCO}_2$ ), 1696, 1417, 1272, 1100  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  6.49 (br s, 1H,  $\text{HNCO}_2$ ), 4.68 (s, 1H,  $\text{HCOC=O}$ ), 4.62 (s, 1H, HCl), 3.62 (br s, 1H,  $\text{HCNHCO}_2$ ), 2.67 (d,  $J=13.6$  Hz, 1H), 2.29–2.16 (m, 1H), 2.01–1.92 (m, 3H), 1.75–1.67 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  154.8 ( $\text{NCO}_2$ ), 76.6 ( $\text{HCOC=O}$ ), 44.9 ( $\text{HCNHCO}_2$ ), 27.8, 27.4, 26.2, 24.8. MS (CI):  $m/z$  140.1  $[\text{M}-1]^+$ , 267.9  $[\text{M}+1]^+$ , 289.9  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 556.8  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Anal. Calcd  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{INO}_2$ : C, 31.48; H, 3.77; N, 5.24. Found: C, 31.64; H, 3.52; N, 5.01.

**3.1.5. Epoxidation of carbamate 7.** Following the General method for the epoxidation, carbamate **7** (500 mg, 2.16 mmol), in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL), was treated with MCPBA (729.7 mg, 3.24 mmol) for 2 h at rt. After work-up and chromatography (hexane/EtOAc, 50%) epoxide **9** (486 mg, 91%) was isolated as a mixture of *syn/anti* isomers in 2.9:1 ratio (GLC analysis): mp 63–68 °C; IR (KBr)  $\nu$  3313, 1686 (st,  $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 1545  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.36–7.30 (m, 5H,  $\text{HNCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.12 (br s, 1H,  $\text{HNCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.07 (s, 2H,  $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ ), 3.72 (m, 1H, H4), 3.17 (br s, H1, H2, *syn*), 3.13 (m, H1, H2, *anti*), 2.36 (dd,  $J=14.9$ , 5.1 Hz, H3 *anti*), 2.22 (ddd,  $J=15.4$ , 5.6, 2.6 Hz, H3 *syn*), 2.14 (t,  $J=6.4$  Hz, 1H, H6 *anti*), 2.09 (t,  $J=6.6$  Hz, 1H, H6 *syn*), 2.04–1.90 (m, H6' *syn*, *anti*), 1.84 (dd,  $J=15.4$ , 6.9 Hz, H3' *syn*), 1.78–1.62 (m, H3' *anti*), 1.55–1.42 (m, 2H, 2H5);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  155.4 ( $\text{HNCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 136.5, 128.4, 128.0, 127.9 ( $\text{HNCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 126.9 (C4), 124.2 (C3), 66.4 ( $\text{HNCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 52.0, 50.9 (C1, C2, *anti*), 51.6, 51.5 (C1, C2, *syn*), 44.7 (C4), 30.4 (C3), 24.6 (C6)\*, 21.8 (C5)\*; MS (CI):  $m/z$  248.1  $[\text{M}+1]^+$ , 270.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 517.3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Anal. Calcd  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ : C, 68.00; H, 6.93; N, 5.66. Found: C, 68.15; H, 7.05; N, 5.45.

**3.1.6. Epoxidation of carbamate 2.** Following the General method for the epoxidation, carbamate **2** (93.3 mg, 0.55 mmol), in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL), was treated with MCPBA (185.3 mg, 0.82 mmol) for 19 h at rt. After work-up and chromatography (hexane/EtOAc, 50%) epoxide **10** (55.1 mg, 54%) was isolated as a mixture of *syn/anti* isomers in 4:1 ratio (GLC analysis): oil; IR (film)  $\nu$  3316, 3054, 2934, 1682 ( $\text{HNCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1544, 1341, 1279, 1049  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) (major *syn* isomer)  $\delta$  5.01 (br s, 1H,  $\text{HNCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.04 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H,  $\text{HNCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.65 (m, 1H, H4), 3.14 (s, 2H, H1, H2), 2.19 (ddd,  $J=15.3$ , 5.9, 3.2 Hz, 1H, H3), 2.08

(m, 1H, H6), 1.92 (m, 1H, H6'), 1.82 (dd, 1H,  $J=7.2$ , 15.3 Hz, 1H, H3'), 1.45 (m, 2H, 2H5), 1.18, (t, 3H,  $\text{HNCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) (major *syn* isomer)  $\delta$  155.8 ( $\text{HNCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 60.5 ( $\text{HNCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 51.7, 51.6 (2 C, C1, C2), 44.6 (C4), 30.5 (C3), 24.7 (C6)\*, 21.9 (C5)\*, 14.5 ( $\text{HNCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); MS (CI):  $m/z$  186  $[\text{M}+1]^+$ , 208  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Anal. Calcd  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3$ : C, 58.36; H, 8.16; N, 7.56. Found: C, 58.47; H, 8.01; N, 7.42.

**3.1.7. Epoxidation of carbamoyl azide 3.** Following the General method for the epoxidation, carbamoyl azide **3** (213.6 mg, 1.28 mmol), in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL), was treated with MCPBA (432.1 mg, 1.93 mmol) for 5 h at rt. After work-up and chromatography (hexane/EtOAc, 50%) epoxide **11** (134.4 mg, 55%) was isolated as an almost diastereomerically pure *syn* isomer: mp 108–111 °C; IR (KBr)  $\nu$  3442, 3308, 3057, 2992, 2142 (st,  $\text{CON}_3$ ), 1676 (st,  $\text{CON}_3$ ), 1553, 1313, 1284, 1243  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  4.93 (br s, 1H,  $\text{NHCON}_3$ ), 3.81 (m, 1H, H4), 3.20–3.15 (m, 2H, H1, H2), 2.39 (dd,  $J=14.8$ , 4.6 Hz, 1H, H3), 2.03 (m, 2H, 2H6), 1.82–1.60 (m, 1H, H3'), 1.39–1.20 (m, 2H, 2H5);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  155.4 ( $\text{NHCON}_3$ ), 127.0 (C4), 51.5, 51.4 (C1, C2), 44.7 (C4), 29.8 (C3), 24.1 (C5), 21.3 (C6); MS (CI):  $m/z$  140.1  $[\text{M}-\text{N}_3]^+$ , 183.1  $[\text{M}+1]^+$ , 205.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Anal. Calcd  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ : C, 46.15; H, 5.53; N, 30.75. Found: C, 46.32; H, 5.70; N, 30.66.

**3.1.8. Epoxidation of urea 4.** Following the General method for the epoxidation, urea **3** (90.9 mg, 0.41 mmol), in MeOH (7 mL), was treated with MCPBA (277.4 mg, 1.24 mmol) for 2 h at rt. After work-up and chromatography (hexane/EtOAc, 50%) epoxide **12** (54 mg, 52%) was isolated as an almost diastereomerically pure *syn* isomer: mp °C; IR (KBr)  $\nu$  3325, 3000, 2934, 1622 (st,  $\text{NHCONH}$ ), 1574, 1429, 1306, 1084  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  4.60 (br s, 2H,  $\text{NHCONH}$ ), 3.79 (m,  $2\times$  1H, H4), 3.18 (m,  $2\times$  1H, H1, H2), 2.20 (ddd,  $J=15.3$ , 6.6, 3.0 Hz,  $2\times$  1H, H3), 2.08 (dt,  $J=15.6$ , 6.8 Hz, 2H, H6), 1.94 (m,  $2\times$  1H, H6'), 1.82 (dd,  $J=15.3$ , 6.6 Hz,  $2\times$  1H, H3'), 1.52–1.43 (m,  $2\times$  2H, H5);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  156.5 ( $\text{NHCONH}$ ), 51.9 (2 C, C1, C2), 43.6 (C4), 30.9 (C3), 25.0 (C5)\*, 21.9 (C6)\*; MS (CI):  $m/z$  253.1  $[\text{M}+1]^+$ , 275.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 505.0  $[\text{M}+1]^+$ , 527.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Anal. Calcd  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 61.88; H, 7.99; N, 11.10. Found: C, 61.63; H, 7.85; N, 11.22.

**3.1.9. Hydrogenation of epoxide 9.** A solution of compound **9** (251 mg, 1.01 mmol) in methanol (10 mL) was hydrogenated at atmospheric pressure in the presence of a catalytic amount of Pd/C 5% for 4 h 30 min at rt. The catalyst was filtered over Celite-545, washed with methanol, the solvent was evaporated, and the residue was submitted to chromatography (hexane/AcOEt, 25%) to give unseparable mixture of compound **13** (122.5 mg), that was submitted to standard acetylation (pyridine/ $\text{Ac}_2\text{O}$ : 1 mL/1 mL) at rt for 40 h. After work-up and chromatography (hexane/AcOEt, 10%) afforded an inseparable mixture of compounds **14** (15.9 mg). The analysis on GLC showed that this mixture was formed by three compounds: (**14A**)  $r_t=22.39$  min; 70%; MS (EI):  $m/z$  199 ( $\text{M}^+$ ), 139, 97, 80, 60, 43 (100); (**14B**)  $r_t=24.72$  min; 22.5%; MS (EI)  $m/z$  213 ( $\text{M}^+$ ), 153, 138, 112, 96, 80, 74, 70, 57, 43 (100); (**14C**)  $r_t=25.25$  min; 7.5; MS (EI):  $m/z$  213 ( $\text{M}^+$ ), 153, 138, 128, 112,

74, 70, 57, 43 (100): oil; IR (film)  $\nu$  3291, 3065, 2942, 1734, 1649, 1547, 1247  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR (see text).

### 3.1.10. Reaction of epoxide **9** with MeOH/H<sub>2</sub>O in the presence of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

(A) A solution of epoxide **9** (104.1 mg, 0.404 mmol) in methanol (2 mL) a solution of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (143.7 mg, 1.04 mmol) in water (0.5 mL) was added. The reaction was stirred at rt for 160 h. Then, the solvent was removed and the residue taken in ethyl acetate, washed with brine, dried, filtered, and evaporated to give crude that was submitted to chromatography (hexane/EtOAc, 70% to AcOEt–MeOH, 10%) to give unreacted pure *syn*-**9** (27.2 mg), **15** [37.5 mg, 32% (44%)], mixture of isomers in a 2:1 ratio], **16** [32.9 mg, 27% (41%)] and two fractions containing 8.3 mg and 6.4 mg, corresponding to isomers of **15** and **16**, respectively, whose structures could not be assigned. **Compound 15**: oil; IR (film)  $\nu$  3326, 2933, 1695, 1533, 1455, 1234, 1090, 1043  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7.39–7.34 (m, 5H, NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.11–5.09 (m, 2H, NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.76 (br s, 1H, NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.97 (br s, 1H), 3.76–3.68 (m,  $W=24.5$  Hz, H2, minor isomer), 3.63–3.54 (m,  $W=28.5$  Hz, H2, major isomer), 3.39 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, minor isomer), 3.37 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, major isomer), 3.22–3.16 (m,  $W=24.5$  Hz, H1, major isomer), 3.10–3.04 (m,  $W=26.7$  Hz, H1, minor isomer), 2.49 and 2.38 (2 $\times$ br s, 1H), 2.15–1.89 (m, 2H), 1.73–1.40 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  155.5 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 136.4, 128.5, 128.2 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 82.3 (C1, minor isomer), 80.7 (C1, major isomer), 71.5 (C2, major isomer), 69.5 (C2, minor isomer), 66.1 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 56.9 (OCH<sub>3</sub>, major isomer), 56.8 (OCH<sub>3</sub>, minor isomer), 46.2 (C4, major isomer), 45.9 (C5, minor isomer), 35.8, 31.9, 27.8, 27.6, 26.9 (CH<sub>2</sub>); MS (CI):  $m/z$  280.0 [M+]<sup>+</sup>, 302.1 [M+23]<sup>+</sup>, 581.5 [2M+23]<sup>+</sup>, 248.1 [M–31]<sup>+</sup>, 236.2 [M–43]<sup>+</sup>, 236.2. Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>: C, 64.50; H, 7.58; N, 5.01. Found: C, 64.66; H, 7.81; N, 5.13. **Compound 16**: amorphous solid; IR (KBr)  $\nu$  3326, 3036, 2930, 1693, 1533, 1454, 1233, 1042  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7.37–7.29 (m, 5H, NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.08 (s, 2H, NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.02 (br s, 1H, NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.95–3.83 (m,  $W=38.1$  Hz, 1H, H4), 3.60–3.47 (m,  $W=38.4$  Hz, 1H, H1)\*, 3.44–3.31 (m,  $W=36.9$  Hz, 1H, H2)\*, 2.93–2.80 (br s, 2H, 2 $\times$ OH), 2.08–1.26 (m, 6H, 2H3, 2H5, 2H6);  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  155.7 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 136.3, 128.5, 128.2 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 73.6 (C1), 71.2 (C2), 66.7 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 46.4 (C4), 36.3, 28.0, 27.3 (C3, C5, C6); MS (CI):  $m/z$  266.0 [M+]<sup>+</sup>, 288.0 [M+Na]<sup>+</sup>, 553.3 [2M+Na]<sup>+</sup>, 158.1 [M–107]<sup>+</sup>, 222.1 [M–43]<sup>+</sup>, 248.1 [M–17]. Anal. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>: C, 63.38; H, 7.22; N, 5.28. Found: C, 63.54; H, 7.03; N, 5.17.

(B) A solution of epoxide **9** (99.4 mg, 0.404 mmol) in methanol (2 mL) was treated with a solution of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (145.1 mg, 1.05 mmol) in water (0.5 mL) at  $\sim 65^\circ\text{C}$  (bath temperature) for 20 h. After work-up as above, the crude was submitted to standard acetylation (Ac<sub>2</sub>O/pyridine: 2 mL/2 mL) for 24 h at rt. After work-up and chromatography (hexane/EtOAc, 50%) compounds **17** (21.3 mg, 16% from **9**, as a mixture of isomers in 3:1 ratio), **18** (3.1 mg, 2% from **9**), **19** (4.6 mg, 3% from **9**) and **20** (26.5 mg, 18%, as a mixture of two isomers in 2:1 ratio) were isolated. **Compound 17A/B**: oil; IR (film)  $\nu$  3335, 3057, 2940,

1723, 1531, 1455, 1371, 1240, 1151, 1086  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  7.35–7.25 (m, 5H, NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.28–5.04 (br s, NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, H1 minor isomer), 4.89–4.86 (m,  $W=11.7$  Hz, H1 major isomer), 4.62 (br s, 1H, NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.84 (br s, 1H), 3.42–3.39 (m,  $W=11.6$  Hz, H2 major isomer), 3.37 (s, OMe, minor isomer), 3.36 (s, OMe, major isomer), 3.30–3.24 (m,  $W=12$  Hz, H2 minor isomer), 2.04 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.00–1.39 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  170.0 (OCOCH<sub>3</sub>), 155.4 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 136.4, 128.5, 128.1 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 76.2 (C1 major isomer), 75.0 (C1, minor isomer), 69.8 (C2, major isomer), 69.3 (C2, minor isomer), 66.5 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 45.4 (C5, minor isomer), 45.1 (C4, major isomer), 32.5/32.2, 27.3/26.9, 24.5/24.1 (C3, C5, C6), 21.2 (OCOCH<sub>3</sub>); MS (CI):  $m/z$  322.3 [M+]<sup>+</sup>, 344.1 [M+Na]<sup>+</sup>. Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>: C, 63.54; H, 7.21; N, 4.36. Found: C, 63.73; H, 7.44; N, 4.18. **Compound 18**: oil; IR (film)  $\nu$  3424, 3065, 2933, 1721, 1530, 1455, 1374, 1244, 1095, 1049  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  7.35–7.25 (m, 5H, NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.30–5.26 (m, 1H, H1), 5.09 (br s, 2H, NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.82 (br s, 1H, NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.73 (br s, H5), 3.39 (s, OMe), 3.32 (dt,  $J=3.2$ , 7.1 Hz, 1H, H2), 2.07 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.20–1.40 (m, 6H), 1.55–1.20 (m, 4H); MS (CI):  $m/z$  322.3 [M+]<sup>+</sup>, 344.1 [M+Na]<sup>+</sup>. **Compound 19**: oil; IR (film)  $\nu$  3430, 3340, 2931, 1731, 1691, 1540, 1454, 1374, 1246, 1102, 1060  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  7.35–7.25 (m, 5H, NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.09 (br s, 2H, NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.91–4.80 (br s, 2H, NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, H1), 3.81–3.75 (m, H4), 3.38 (s, OMe), 3.27 (dt,  $J=4.9$  and 8.9 Hz, 1H, H2), 2.07 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.40–1.95 (m, 2H), 1.55–1.20 (m, 4H); MS (CI):  $m/z$  322.3 [M+]<sup>+</sup>, 344.1 [M+Na]<sup>+</sup>. **Compound 20**: oil; IR (film)  $\nu$  3342, 3028, 2951, 1737, 1529, 1455, 1369, 1233, 1045  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  7.44–7.32 (m, 5H, NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.11 (s, 2H, NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.04–4.97 (m,  $W=14.8$  Hz, H1, major isomer)\*, 4.88–4.81 (m,  $W=13.5$  Hz, H2, major isomer)\*, 4.70 (br s ancho, 1H, NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.90 (br s, H4, major isomer), 3.68 (br s, minor isomer), 2.06 (s, 2 $\times$ OCOCH<sub>3</sub>, major isomer), 2.04 (s, 2 $\times$ OCOCH<sub>3</sub>, minor isomer), 2.00–1.50 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  170.4 (OCOCH<sub>3</sub>, minor isomer), 169.7 (OCOCH<sub>3</sub>, major isomer), 155.5 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, major isomer), 154.8 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, minor isomer), 136.3, 128.5, 128.1 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 72.7/71.3 (2 CH<sub>2</sub>, minor isomer), 69.4 (2 $\times$ C, C1, C2, major isomer), 66.7 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 47.2 (CH, minor isomer), 45.4 (C4, major isomer), 36.2, 30.7, 26.8 (3 CH<sub>2</sub>, minor isomer), 33.1, 27.2, 24.7 (C3, C5, C6), 21.0 (2 $\times$ OCOCH<sub>3</sub>, major isomer), 20.9 (2 $\times$ OCOCH<sub>3</sub>, minor isomer); MS (CI):  $m/z$  350 [M+]<sup>+</sup>, 372 [M+Na]<sup>+</sup>. Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>: C, 61.88; H, 6.64; N, 4.01. Found: C, 61.65; H, 6.73; N, 4.14.

**3.1.11. Reaction of epoxide **9** with potassium cyanide.** To a solution of epoxide **9** (123.3 mg, 0.5 mmol) in dry acetonitrile (1 mL), under argon and stirring, KCN (49 mg, 0.75 mmol) and LiClO<sub>4</sub> (79.8 mg, 0.75 mmol) were added. The mixture was warmed at  $80^\circ\text{C}$  for 28 h, cooled and diluted with ethyl ether, washed with brine, dried, filtered and evaporated. The crude was submitted to chromatography (hexane/EtOAc, 5% to 40%) to give compounds **21** (10.2 mg, 8%, mixture of isomers in 1:1 ratio), **22** (13.8 mg), **22+23** (29.9 mg, 1/1 ratio) and **23** (3.5 mg) (total (**22+23**): 47.2 mg, 34%). **Compound 21**

(two isomers in 1:1 ratio); oil; IR (film)  $\nu$  3334, 3028, 2925, 2210, 1694, 1525, 1259, 1230, 1049  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.40–7.30 (m, 5H,  $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.62/6.54 [s, s,  $\text{H}-\text{C}=\text{C}(\text{CN})$ ], 5.10 (s, 2H,  $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.72/3.88 (2  $\times$  br s, 1H,  $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 2.62 (d,  $J=4.89$  Hz, 1H), 2.36–2.35 (br s, 2H), 2.14–1.95 (m, 2H), 1.68–1.56 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  155.6 ( $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 144.4/142.1 [ $\text{H}-\text{C}=\text{C}(\text{CN})$ ], 136.2, 128.6, 128.3, 128.2 ( $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 118.8/118.7 [2 C,  $\text{H}-\text{C}=\text{C}(\text{CN})$ ], 112.4/110.3 [2 C,  $\text{H}-\text{C}=\text{C}(\text{CN})$ ], 66.9 (2 C,  $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 45.0, 44.8 ( $\text{H}-\text{C}-\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 32.9/32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 27.3/26.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3/24.3 ( $\text{CH}_2$ ); MS (CI):  $m/z$  257.0 [ $\text{M}+1$ ] $^+$ , 279.0 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ . Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 70.29; H, 6.29; N, 10.93. Found: C, 70.33; H, 6.18; N, 10.87. **Compound 22**: oil; IR (film)  $\nu$  3338, 3028, 2950, 2243 (CN), 1695, 1532, 1453, 1317, 1258, 1224, 1069, 1044  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.39–7.31 (m, 5H,  $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.09 (s, 2H,  $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.95 (br d,  $J=5.7$  Hz, 1H,  $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3.86 (br t,  $J=8.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}-\text{OH}$ ), 3.70–3.60 (m,  $W=30$  Hz, 1H,  $\text{CH}-\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 2.79 (br s, 1H, OH), 2.47–2.39 (ddd,  $J=3.9, 8.8, 11.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}-\text{CN}$ ), 2.32 (br d,  $J=12.3$  Hz, 1H, H3), 2.20–2.10 (m, 1H, H6), 1.70–1.57 (m, 1H, H6'), 1.42–1.23 (m, 3H, H3', 2H5);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  155.4 ( $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 136.2, 128.6, 128.2, 128.1 ( $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 120.5 (CN), 69.1 ( $\text{CH}-\text{OH}$ ), 66.8 ( $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 47.3 ( $\text{CH}-\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 39.4 (C3), 36.4 ( $\text{CH}-\text{CN}$ ), 29.7 (C5), 24.5 (C6); MS (CI):  $m/z$  275.0 [ $\text{M}+1$ ] $^+$ , 297.0 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ . Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 65.68; H, 6.61; N, 10.21. Found: C, 65.73; H, 6.82; N, 10.44. **Compound 23**: oil; IR (film)  $\nu$  3338, 3028, 2932, 2243 (CN), 1694, 1532, 1454, 1324, 1253, 1080  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.37–7.29 (m, 5H,  $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.03 (s, 2H,  $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.65 (br s), 3.87–3.75 (m, 2H, H2 – $\text{CH}-\text{OH}$ –, H5 – $\text{HCNHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ –), 2.76–2.62 (m,  $W=39$  Hz, 1H, H1 – $\text{H}-\text{C}-\text{CN}$ –), 2.32 (br s, 1H, OH), 2.16 (br s, 1H, H4), 2.01–1.96 (m, 1H, H6), 1.93–1.86 (m, 1H, H4'), 1.75–1.67 (m, 2H, 2H3), 1.58 (m, 1H, H6');  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  155.2 ( $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 136.1, 128.7, 128.2, 128.1 ( $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 120.5 (CN), 68.3 ( $\text{CH}-\text{OH}$ ), 66.9 ( $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 45.3 ( $\text{CH}-\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 32.6 ( $\text{CH}-\text{CN}$ ), 30.3 (C4), 28.1 (C6), 27.0 (C3); MS (CI):  $m/z$  275.0 [ $\text{M}+1$ ] $^+$ , 297.0 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ . Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 65.68; H, 6.61; N, 10.21. Found: C, 65.82; H, 6.53; N, 10.54.

### 3.1.12. Reaction of epoxide 9 with trimethylsilyl iodide.

To a solution of epoxide **9** (142.8 mg, 0.58 mmol) in dry acetonitrile (2 mL), under argon, TMSI (0.1 mL, 0.69 mmol) was added and the reaction was stirred at rt for 44 h. Then, methanol was added, and the solvents were removed. The crude was submitted to chromatography (hexano/AcOEt, 30% to AcOEt) giving compounds **7** (39.9 mg, 29%), **25** (10.5 mg, 5%), **26** (26.4 mg, 12%), and more polar product (**27**), isolated a viscous oil, (60.5 mg) that was submitted to standard acetylation (0.5 mL pyridine/0.5 mL  $\text{Ac}_2\text{O}$ , rt, 15 h; chromatography: hexane/AcOEt, 50%) to give product **28** (48.5 mg, 60% from **9**). **Compound 25**: 144–147  $^\circ\text{C}$ ; IR (KBr)  $\nu$  3467, 2927, 1689, 1658, 1548, 1306, 1273, 1042  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.39–7.31 (m, 5H,  $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.01 (s, 2H,  $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.70 (br s, 1H,

$\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3.84 (ddd,  $J=4.2, 9.6, 11.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}-\text{I}$ ) 3.68 (dt,  $J=4.2, 9.9$  Hz,  $\text{CH}-\text{OH}$ ), 3.66–3.57 (m, 1H,  $\text{CH}-\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 2.47–2.27 (m, 2H, H3, H6), 2.10–1.90 (m, 1H, H3'), 1.82–1.77 (m, 1H, H4), 1.56 (br s, 1H, OH), 1.26–1.06 (m, 2H, H6', H4');  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  155.8 ( $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 136.7, 128.9, 128.6, 128.5 ( $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 74.6 ( $\text{CH}-\text{OH}$ ), 67.2 ( $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 48.4 ( $\text{CH}-\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 39.6 (2 C, C2, C6), 34.9 (C3), 34.4 (C4); MS (CI):  $m/z$  359 [ $\text{M}-16$ ] $^+$ , 332.0 [ $\text{M}-43$ ] $^+$ , 248.3 [ $\text{M}-126.9$ ] $^+$ , 376.0 [ $\text{M}+1$ ] $^+$ , 398.0 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ , 773.0 [ $2\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ . Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{INO}_3$ : C, 44.82; H, 4.84; N, 3.73. Found: C, 44.93; H, 4.77; N, 3.62. **Compound 26**: oil; IR (film)  $\nu$  3326, 3032, 2939, 1694, 1532, 1454, 1231, 1071  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.39–7.31 (m, 5H,  $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.02 (s, 2H,  $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.83 (br d,  $J=6.6$  Hz, 1H,  $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.16–4.09 (m,  $W=22.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}-\text{I}$ ) 3.76–3.66 (m, 2H,  $\text{CH}-\text{OH}$ ,  $\text{CH}-\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 2.47–2.27 (m, 1H, H3), 2.28 (br s, 1H, OH), 2.19–2.13 (m, 1H, H3'), 2.11–2.00 (m, 1H, H6)\*, 1.81–1.58 (m, 2H, 2H4)\*, 1.53–1.45 (m, 1H, H6')\*;  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  156.0 ( $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 136.2, 128.5, 128.2 ( $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 74.0 ( $\text{CH}-\text{OH}$ ), 66.8 ( $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 47.8 ( $\text{CH}-\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 40.6 (C6), 35.8 (C2), 28.2 (C3)\*, 27.7 (C4)\*; MS (CI):  $m/z$  376.0 [ $\text{M}+1$ ] $^+$ , 398.0 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ , 773.0 [ $2\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ . Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{INO}_3$ : C, 44.82; H, 4.84; N, 3.73. Found: C, 44.73; H, 4.91; N, 3.62. **Compound 28**: amorphous solid; IR (KBr)  $\nu$  3436, 2920, 1634, 1394, 1342, 1248  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  6.98 (br s, 1H,  $\text{NHCOCH}_3$ ), 6.47 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H, H5), 5.98 (dd,  $J=5.2, 9.3$  Hz, 1H, H3), 5.79 (dd,  $J=9.9, 15.6$  Hz, 1H, H2), 5.56–5.50 (m, 1H, H1), 5.43 (t,  $J=6.6$  Hz, 1H, H4), 2.49 (s, 2H, 2H6), 2.23 (s, 3H,  $\text{NHCOCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  176.1 ( $\text{NHCOCH}_3$ ), 125.0 (C5), 124.1 (C2), 122.1 (C3), 108.7 (C4), 47.7 (C1), 38.7 (C6), 21.9 ( $\text{NHCOCH}_3$ ); MS (CI):  $m/z$  138.0 [ $\text{M}+1$ ] $^+$ , 160.0 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ . Anal. Calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}$ : C, 70.04; H, 8.08; N, 10.21. Found: C, 70.25; H, 8.21; N, 10.01.

## Acknowledgements

E.G.S. is a I3P-CSIC fellow. J.M.C. thanks Prof. Antonio García García (Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, UAM, Madrid, Spain) for support and encouragement.

## References and notes

- González, J.; Koontz, J. I.; Hodges, M.; Nilsson, K. R.; Nelly, L. K.; Myers, W. H.; Sabat, M.; Harman, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3405.
- Broka, C. A. *Med. Chem. Res.* **1994**, *4*, 449.
- Chen, Z.; Trudell, M. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1179.
- (a) Simth, P. A. S. *Org. React.* **1946**, *3*, 337. (b) Shiori, Y. In Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Comprehensive Organic Synthesis; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 6, p 795.
- Yakura, T.; Matsumura, Y.; Ikeda, M. *Synlett* **1991**, 343.
- (a) Pfister, J. R.; Wymann, W. E.; Weissberg, R. M.; Strasberg,



- A. M. *J. Pharm. Sci.* **1985**, 74, 208. (b) Fletcher, S. R.; Baker, R.; Chambers, M. S.; Herbert, R. H.; Hobbs, S. C.; Thomas, S. R.; Verrier, H. M.; Watt, A. P.; Ball, R. G. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1771. (c) Ramanaiah, K. C. V.; Zhu, N.; Klein-Stevens, C.; Trudell, M. L. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1439.
7. Spande, T. F.; Garraffo, H. M.; Edwards, M. W.; Yeh, H. J. C.; Pannell, L.; Daly, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3475.
8. (a) Lwowski, W.; Mattingly, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1948. (b) Tardella, P. A.; Pellacani, L. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4451. (c) Bastable, J. W.; Cooper, A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1339.
9. (a) Maier, M. E.; Lapeva, T. *Synlett* **1998**, 891. (b) Okumoto, H.; Nishihara, S.; Yamamoto, S.; Hino, H.; Nozawa, A.; Suzuki, A. *Synlett* **2000**, 991.
10. (a) Bayer, A.; Gautun, O. R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3743. (b) Bayer, A.; Hansen, L. K.; Gautun, O. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 2407. (c) Oku, T.; Sawada, K.; Kuroda, A.; Kayakiri, N.; Urano, Y.; Sawada, Y.; Mizutani, T. PCT Int. Appl. WO 2001030745, 2001. (d) Sawada, K.; Inoue, T.; Sawada, Y.; Mizutani, T. PCT Int. Appl. WO 2001005770, 2001.
11. (a) Shioiri, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S.-i. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6203. (b) Ninomiya, K.; Shioiri, T.; Yamada, S.-i. *Tetrahedron* **1974**, 30, 2151.
12. (a) Gumaste, V. K.; Deshmukh, A. R. A. S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6571. (b) Marinescu, L.; Thinggaard, J.; Thomsen, I. B.; Bols, M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9453. (c) Froyen, P. *Synth. Commun.* **1996**, 26, 4549. (d) Rawal, V. H.; Zhong, H. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4947. (e) Affandi, H.; Bayquen, A. V.; Read, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2729. (f) Reddy, P. S.; Yadagiri, P.; Lumin, S.; Shin, D.-S.; Falck, J. R. *Synth. Commun.* **1988**, 18, 545.
13. (a) Chini, M.; Crotti, P.; Flippin, L. A.; Macchia, F. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4265. (b) Chini, M.; Crotti, P.; Flippin, L. A.; Macchia, F. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 7043. (c) Chini, M.; Crotti, P.; Flippin, L. A.; Macchia, F.; Pineschi, M. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1405. (d) Crotti, P.; Di Bussolo, V.; Favero, L.; Pineschi, M.; Marianucci, F.; Renzi, G.; Amici, G.; Roselli, G. *Tetrahedron* **2000**, 56, 7513.
14. Brewster, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 4061.
15. Toyota, M.; Asoh, T.; Matsuura, M.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8687.
16. (a) Fürst, A.; Plattner, P. A. *Helv. Chim. Acta* **1949**, 32, 275. (b) Smith, J. G. *Synthesis* **1984**, 629.
17. Fraser, R.; Swingle, R. B. *Can. J. Chem.* **1970**, 48, 2065.
18. Sammes, P. G.; Thetford, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 655.
19. Marinko, P.; Obreza, A.; Peterlin-Masic, L.; Krbavcic, A.; Kikelj, D. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 405.
20. (a) For a review; see: Olah, G. A.; Narang, S. C. *Tetrahedron* **1982**, 38, 2225. (b) Jung, M. E.; Lyster, M. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 315. (c) Lott, R. S.; Chauhan, V. S.; Stammer, C. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 495.

# A New, Simple and Efficient Method for the Synthesis of 7-Aza-bicyclo[2.2.1]heptane Derivatives: Formal Total Synthesis of Epibatidine

Elena Gómez-Sánchez\* and José Marco-Contelles\*

Laboratorio de Radicales Libres, IQOG (CSIC), C/Juan de la Cierva 3, 28006-Madrid, Spain

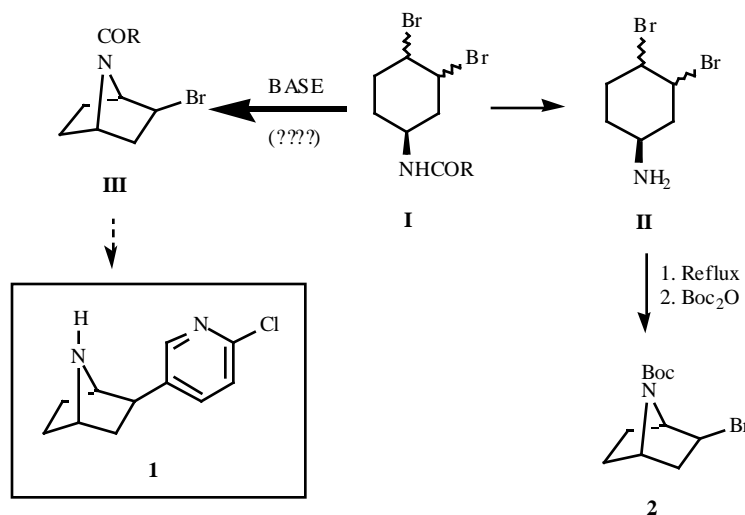
Received September 30, 2006; Revised November 20, 2006; Accepted November 21, 2006

**Abstract.** The base-mediated heterocyclization of alkyl *N*-(*c*-3,*t*-4-dibromocyclohex-1-yl)carbamates (**5**, **7**, **10**), or *N*-(*c*-3,*t*-4-dibromocyclohex-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (**12**) is a convenient method for the synthesis of the 7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives. For instance, the reaction of *t*-butyl *N*-(*c*-3,*t*-4-dibromocyclohex-1-yl)carbamate (**5**) with sodium hydride in DMF at room temperature provided (1*RS*,2*SR*,4*SR*)-2-bromo-7-[(*t*-butoxy)carbonyl]-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (**2**) in 52% yield. The *t*-BuOK promoted hydrogen bromide elimination of compound **2** affording 7-[(*t*-butoxy)carbonyl]-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ene (**14**) in 78% yield constitutes a new formal total synthesis of epibatidine (**1**).

**Keywords:** Alkyl *N*-(*c*-3,*t*-4-dibromocyclohex-1-yl)carbamates, *N*-(*c*-3,*t*-4-dibromocyclohex-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, 7-azabicyclo[2.2.1]heptanes, epibatidine.

The 7-azabicyclo[2.2.1]heptane is a common structural motif in a number of natural or non-natural products with interesting biological and pharmacological properties. This is the case of epibatidine (**1**) (Scheme 1) [1], an alkaloid isolated from the ecuadorian poison frog *Epipedobates tricolor* [2] showing high affinity for the nicotine acetylcholine receptor [3]. Consequently, a series of methodologies have been reported for the preparation of 7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives, mostly based on the

mesylate (or a cyclic sulfate) [5], bromine [6], or an epoxide [7] as leaving groups at C-1, has also been documented for the synthesis of 7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives. In most of these cases the synthetic precursor was a nitro compound, an azide or a carbamate, which after reduction or acid hydrolysis, followed by heating {CH<sub>3</sub>CN, reflux (48%) [5b]; CHCl<sub>3</sub>, 55°, 4 days (90%) [5c]; CHCl<sub>3</sub>, 60 h [5g]} gave the desired 7-azabicyclo[2.2.1]heptane in a time consuming process with variable yields. Very surprisingly,



Scheme 1.

Diels-Alder, 1,3-dipolar cycloaddition reactions or in the ring contraction of tropinones [4]. The intramolecular substitution of a diverse array of cyclohexylamines, including free *trans*-4-cyclohexylamines substituted with a

only sporadic examples have been reported describing the base promoted intramolecular cyclization of similar, protected cyclohexylamines such as *trans*-*N*-benzoyl-*O*-methanesulfonyl-4-aminocyclohexanol [8], *trans*-*N*-tosyl-1-chloro-4-aminocyclohexane [9] or as *trans*-*N*-Boc-*O*-methanesulfonyl-4-aminocyclohexanol [10], for the synthesis of 7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives.

In this context [11], Kapferer and Vasella have recently reported the synthesis of (1*RS*,2*SR*,4*SR*)-2-bromo-7-[(*t*-

\*Address correspondence to this author at the Laboratorio de Radicales Libres, IQOG (CSIC), C/Juan de la Cierva 3, 28006-Madrid, Instituto de Química Orgánica (CSIC), Spain; Tel: +33-91-5622900; Fax: +34-91-5644853. E-mail: elena.gomez.sanchez@gmail.com; iqoc21@iqog.csic.es

butoxy)carbonyl]-7-azabicyclo[2.2.1]heptane(**2**) by intramolecular ring closure of free *cis*- or *trans*- 3,4-dibromocyclohex-1-yl-amines (**II**) [12] (Scheme 1). Prompted by these results, we were intrigued by the seemingly possibility of synthesizing the same target molecules (**III**) by direct base-catalyzed heterocyclization on the readily available protected alkyl *N*-(*cis*- or *trans*- 3,4-dibromocyclohex-1-yl)carbamates or amides (**I**). If successful, this protocol would be more economical, resulting in a more direct way to prepare compounds of type **III** (Scheme 1), useful intermediates for the synthesis of epibatidine or biological active analogues [13]. In this communication we report the preliminary results obtained following this strategy.

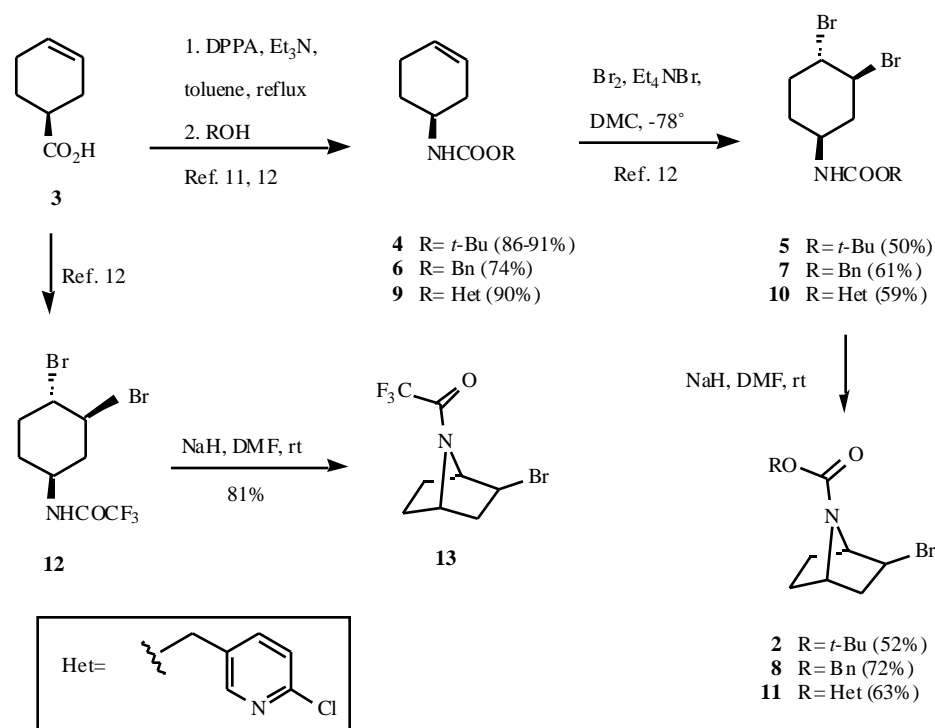
Starting from commercial cyclohex-3-enecarboxylic acid (**3**), *t*-butyl *N*-(cyclohex-3-enyl)carbamate (**4**) (Scheme 2) was synthesized by Curtius reaction as described [11], which after bromination [12] gave major dibromo isomer *t*-butyl *N*-(*c*-3,4-dibromocyclohex-1-yl)carbamate (**5**), which was separated by column chromatography and submitted to a range of different base-catalyzed conditions for the key heterocyclization reaction. After some experimentation, we found that sodium hydride in DMF, at room temperature, gave the best results, affording known compound **2** [12] in 52% yield (Scheme 2). Applying the same method to the benzylcarbamate **7**, obtained from acid **3** via intermediate **6**, we isolated the expected 7-azabicyclo derivative **8** in 72% yield [14]. Using the same synthetic sequence and methodology, we synthesized 6-chloropyridin-3-yl derivative **11**, prepared in 33% overall yield from cyclohex-3-enecarboxylic acid (**3**), using intermediates **9** and **10** [15] (Scheme 2).

To sum up, the intramolecular cyclization on alkyl *N*-(*c*-3,4-dibromocyclohex-1-yl)carbamates is possible, proceeding in good yield in a clean reaction leading to

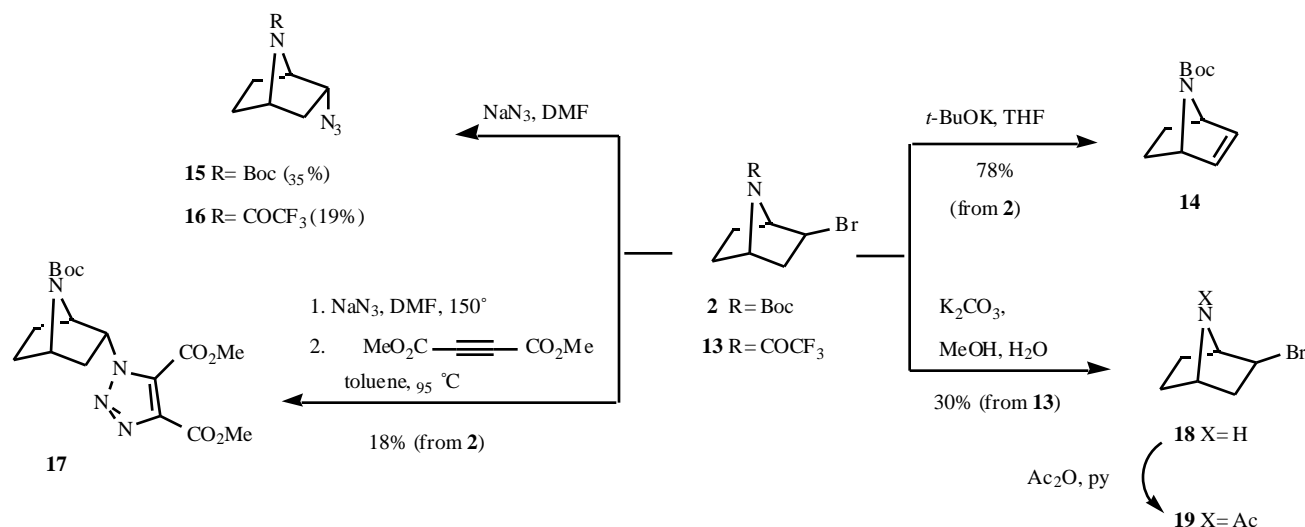
(1*RS*,2*SR*,4*SR*)-2-bromo-7-[(alkyloxy)carbonyl]-7-azabicyclo[2.2.1]heptanes **2**, **8** and **11**, free of the azetidines resulting from the heterocyclization on C-3 [16]. In order to explore other protected cyclohexylamines, we have also prepared *N*-(*c*-3,4-dibromocyclohex-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (**12**) starting from cyclohex-3-enecarboxylic acid (**3**), as reported [12]. Very gratifyingly, we also observed that the NaH/DMF promoted heterocyclization reaction on this substrate afforded the expected 7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivative **13** in good yield (81%) [14] (Scheme 2).

Bromides of type **2**, **8**, **11** and **13** are well functionalized intermediates for the synthesis of new 7-azabicyclo[2.2.1]heptanes. As shown in Scheme 3, the reaction of compound **2** with *t*-BuOK in THF gave 7-[(*t*-butoxy)carbonyl]-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ene(**14**) in 78% yield [12]. This azanorbornene is a very useful intermediate for the synthesis of epibatidine [13a] and epibatidine analogues [13b,c] by using Heck-type reactions with conveniently functionalized substrates. Consequently, our new synthesis of compound **14** constitutes a new formal total synthesis of epibatidine (**1**) (Scheme 1).

We have also explored the intermolecular nucleophilic substitution in bromide **2** and **13** with sodium azide. As shown in Scheme 3 the reaction afforded the expected *endo* products **15** and **16** [14] in modest yields. These azides can be useful intermediates for the synthesis and biological evaluation of new triazoloepibatidines. In fact, the intermediate azide **15**, without isolation, when submitted to 1,3-dipolar cycloaddition reaction with dimethyl acetylenedicarboxylate gave the triazolo derivative **17** in 18% overall yield from compound **2**. Finally, basic hydrolysis of compound **13** rendered the deprotected derivative **18** in low yield (30%), probably due to the instability of the product; in fact, when the crude material was directly submitted to



Scheme 2.



Scheme 3.

acetylation, product **19** (Scheme 3) was obtained in 72% yield (from **13**).

In summary, the intramolecular base-mediated heterocyclization of alkyl *N*-(*c*-3,*t*-4-dibromocyclohex-1-yl)carbamates or *N*-(*c*-3,*t*-4-dibromocyclohex-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide is a new and convenient method for the synthesis of functionalized 7-azabicyclo[2.2.1]heptanes.

## ACKNOWLEDGMENTS

EGS is a I3P-CSIC fellow. JMC thanks MEC for a grant (BQO-2002-1983). JMC is particularly grateful to Prof. M. do Carmo Carreiras for revising the manuscript.

## REFERENCES

- [1] For some selected reviews on the chemistry and biology of epibatidine and analogues, see: (a) Carroll, F. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1889; (b) Daly, J. W. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 445; (c) Romanelli, M. N.; Gualteri, F. *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 393; (d) Broka, C. A. *Med. Chem. Res.* **1994**, *4*, 449.
- [2] Spande, T. F.; Garraffo, H. M.; Edwards, M. W.; Yeh, H. J. C.; Pannell, L.; Daly, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3475.
- [3] Holladay, M. W.; Dart, M. J.; Lynch, J. K. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 4169.
- [4] (a) Chen, Z.; Trudell, M. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1179; (b) Moreno-Vargas, A. J.; Schütz, C.; Scopelliti, R.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5632.
- [5] (a) Albertini, E.; Barco, A.; Benetti, S.; De Risi, C.; Pollini, G. P.; Zanirato, V. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17177; (b) Trost, B. M.; Cook, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7485; (c) Sirisoma, N. S.; Johnson, C. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2059; (d) Szantay, C.; Kardos-Balogh, Z.; Moldvai, I.; Szantay, J.; Temesvari-Major, C. E.; Blasko, G. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11053; (e) Ko, S. Y.; Lerpiniere, J.; Linney, I. D.; Wrigglesworth, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1775; (f) Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 557; (g) Aggarwal, V. K.; Olofsson, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5516; (h) Kosugi, H.; Abe, M.; Hatsuda, R.; Uda, H.; Kato, M. *Chem. Commun.* **1997**, 1857; (i) Nakashima, H.; Hiroya, K.; Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *Synlett* **1999**, 1405; (j) Habermann, J.; Ley, S. V.; Scott, J. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1253.
- [6] (a) Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Downey, C. W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3009; (b) Lee, C.-L. K.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2965; (c) Aoyagi, S.; Tanaka, R.; Naruse, M.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8397.
- [7] (a) Fletcher, S. R.; Baker, R.; Chambers, M. S.; Herbert, R. H.; Hobbs, S. C.; Thomas, S. R.; Verrier, H. M.; Watt, A. P.; Ball, R. G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1771; (b) Pfister, J. R.; Wymann, W. E.; Weissberg, R. M.; Strosberg, A. M. *J. Pharm. Sci.* **1985**, *74*, 208; (c) Ramanaiah, K. C. V.; Zhu, N.; Klein-Stevens, C.; Trudell, M. L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1439.
- [8] (a) Olivo, H. F.; Hemenway, M. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8968; (b) Avenzo, A.; Cativiola, C.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7123.
- [9] (a) Palmgren, A.; Larsson, A. L. E.; Bäckwall, J.-E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 836; (b) Cabanal-Duvillard, I.; Berrein, J.-F.; Royer, J.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5181.
- [10] Tachihara, T.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Heterocycles* **2002**, *57*, 781.
- [11] Gómez-Sánchez, E.; Marco-Contelles, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1207.
- [12] Kapferer, P.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 2764.
- [13] (a) Che, C.; Petit, G.; Kotzyba-Hibert, F.; Bertrand, S.; Bertrand, D.; Grutter, T.; Goeldner, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1001; (b) Wei, Z.-L.; Petukhov, P. A.; Xiao, Y.; Tückmantel, W.; George, C.; Kellar, K. J.; Kozikowski, A. P. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 921; (c) Carroll, F. I.; Lee, J. R.; Navarro, H. A.; Ma, W.; Brieady, L. E.; Abraham, P.; Damaj, M. I.; Martin, B. R. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4755.
- [14] All new compounds showed good analytical and spectroscopic data, and are racemic derivatives. Atom assignments marked with (\*) are interchangeable. **Benzyl N-(c-3,t-4-dibromocyclohex-1-yl)carbamate (7)**: mp 78–81°; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7.36 (s, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-O), 4.94 (br s, 1H, NH), 4.21–4.02 (m, 2H, 2xCH-Br, H3, H4), 3.8–3.6 (m, 1H, H1, CH-NH), 2.78 (br d, *J* = 13.5 Hz, 1H, H<sub>2eq</sub>), 2.55–2.43 (m, 1H, H5A), 2.1–2.0 (m, 1H, H6<sub>eq</sub>), 2.0–1.8 (m, 2H, H<sub>2ax</sub>, H5B), 1.5–1.3 (m, 1H, H6<sub>ax</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) 155.5 (NHCOOCH<sub>2</sub>Ph), 136.4 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, *Cipso*), 128.7 (2xCH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.4 (2xCH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.2 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 67.0 (NHCOOCH<sub>2</sub>Ph), 55.1 (C4, CH-Br), 53.1 (C3, CH-Br), 48.5 (C1, CHN), 42.4 (C2), 33.9 (C5), 31.7 (C6). **(1*R*,2*S*,4*S*)-7-[(Benzzyloxy)carbonyl]-2-bromo-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (8)**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7.41–7.28 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.52 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, CH-N, H1), 4.47–4.40 (m, 1H, CH-N, H4), 4.02 (dd, *J* = 3.3, 7.5 Hz, 1H, H2 *endo*), 2.33 (dm, *J* = 13.8 Hz, 1H, H3 *exo*), 2.22 (dd, *J* = 7.3, 14.0 Hz, 1H, H3 *endo*), 1.99–1.83 (m, 1H, H6A), 1.83–1.66 (m, 1H, H5A), 1.50–1.41 (m, 1H, H6B), 1.39–1.28 (m, 1H, H5B); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) 155.5 (NHCOOCH<sub>2</sub>Ph), 136.7 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, *Cipso*), 128.6 (2xCH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.2 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.1 (2xCH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 67.2 (NHCOOCH<sub>2</sub>Ph), 64.2 (C1), 56.2 (C4), 49.7 (C2), 43.5 (C3), 28.3 (2xC, C5, C6). **(1*R*,2*S*,4*S*)-2-Bromo-7-(2,2,2-trifluoroacetyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (13)**: mp 45–8°; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 4.92 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H1), 4.86–4.83

- (m, 1H, H4), 4.13-4.05 (m, 1H, H2), 2.33-2.29 (m, 2H, 2H3), 2.06-1.93 (m, 1H, H6 *exo*), 1.91-1.79 (m, 1H, H5 *exo*), 1.69-1.43 (m, 2H, H5 *endo*, H6 *endo*);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 153.7 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 37.2$  Hz,  $\text{NCOCF}_3$ ), 116.6 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 288.2$  Hz,  $\text{NCOCF}_3$ ), 63.0 (C1), 55.3 (C4), 48.0 (C2), 42.4 (C3), 27.3 (C5), 26.6 (C6). **(1RS,2SR,4SR)-7-(acetyl)-2-bromo-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (19)**: mp 64-6°;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 4.72 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H, H4), 4.27 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H, H1), 4.07 (dd,  $J = 3.6, 6.8$  Hz, 1H, H2), 2.23-2.17 (m, 2H, H3), 2.11 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 1.96-1.83 (m, 1H, H6 *exo*), 1.78-1.65 (m, 1H, H5 *exo*), 1.56-1.47 (m, 1H, H6 *endo*), 1.35-1.27 (m, 1H, H5 *endo*);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 167.7 ( $\text{NCOCH}_3$ ), 64.7 (C1), 53.0 (C4), 50.4 (C2), 42.8 (C3), 28.9 (C6), 27.7 (C5), 21.7 ( $\text{COCH}_3$ ). **(1RS,2RS,4SR)-2-Azido-7-[(*t*-butoxy)carbonyl]-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (15)**:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 4.27-4.21 (m, 1H, H1), 4.21-4.15 (m, 1H, H4), 4.07-3.98 (m, 1H, H2 *exo*), 2.22 (dddd,  $J = 2.6, 5.1, 10.5, 13.0$  Hz, 1H, H3 *exo*), 1.99 (ddd,  $J = 4.4, 9.2, 12.4$  Hz, 1H, H6 *endo*), 1.86-1.75 (m, 1H, H5 *exo*), 1.73-1.57 (m, 1H, H6 *exo*), 1.50-1.46 (m, 1H, H5 *endo*), 1.45 [s, 9H,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.23 (dd,  $J = 4.0, 12.8$  Hz, 1H, H3 *endo*);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 155.4 [ $\text{NCOOC}(\text{CH}_3)_3$ ], 80.3 [ $\text{NCOOC}(\text{CH}_3)_3$ ], 60.9 (C2), 59.0 (C1), 57.1 (C4), 36.5 (C3), 29.7 (C5), 28.4 [ $\text{NCOOC}(\text{CH}_3)_3$ ], 22.6 (C6). **(1RS,2RS,4SR)-2-Azido-7-(2,2,2-trifluoroacetyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (16)**:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 4.77 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H, H1)\*, 4.55-4.42 (m, 1H, H4)\*, 4.14-4.04 (m, 1H, H2), 2.40-2.25 (m, 1H, H3 *exo*), 2.22 (ddd,  $J = 3.6, 9.2, 12.6$  Hz, 1H, H6 *endo*), 2.00-1.82 (m, 1H, H5 *exo*), 1.82-1.72 (m, 1H, H6 *exo*), 1.72-1.55 (m, 1H, H5 *endo*), 1.42 (dd,  $J = 4.0, 13.2$  Hz, 1H, H3 *endo*);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 153.2 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 37.9$  Hz,  $\text{NCOCF}_3$ ), 116.4 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 288.2$  Hz,  $\text{NCOCF}_3$ ), 60.8 (C2), 59.3 (C4)\*, 57.7 (C1)\*, 37.6 (C3), 30.5 (C5), 23.4 (C6). **Compound 17**:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 5.20-5.12 (m, 1H, H2), 4.57-4.46 (m, 1H, H1), 4.48 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.43 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.40-4.35 (m, 1H, H4), 2.70 (dd,  $J = 4.2, 13.0$  Hz, 1H, H3 *endo*), 2.47-2.37 (m, 1H, H3 *exo*), 1.93-1.75 (m, 2H, H5), 1.74-1.56 (m, 1H, H6 *exo*), 1.48 [s, 9H,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.43 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.41 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.29-1.16 (m, 1H, H6 *endo*);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 160.3, 158.8 ( $2\times\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 155.4 ( $\text{NCOO}$ ), 140.6, 131.7 (C4\*, C5\*), 80.6 [ $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 63.4 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 61.0 (C2), 60.2 (C1), 57.5 (C4), 33.9 (C3), 29.1 (C5), 28.4 [ $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 23.1 (C6), 14.3 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 14.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).
- [15] In a typical experiment, to a solution of cyclohex-3-enecarboxylic acid (216 mg, 1.71 mmol) in 6 mL of dry toluene,  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.26 mL, 1.88 mmol, 1.1 equiv) and DPPA (0.44 mL, 2.05 mmol, 1.2 equiv) were added dropwise. The reaction mixture was stirred 20 min at rt and 60 min under reflux. 6-Chloropyridine-3-methanol (196 mg, 1.37 mmol, 0.8 equiv) was then added, and the resulting mixture was stirred under reflux for 17 h. After cooling at rt, the solvent was evaporated, the residue taken up in dichloromethane and washed with 5% aqueous solution of citric acid, water, an aqueous saturated solution of  $\text{NaHCO}_3$ , and brine. The organic phase was then dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent evaporated. The resulting crude was purified by flash chromatography using

32% hexane:AcOEt  $\rightarrow$  AcOEt as eluent gradient to yield [(6'-chloro-pyridin-3'-yl)methyl]-N-(3-cyclohex-1-enyl)carbamate (**9**) (329 mg, 90%) [mp 82-4°;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) 8.40 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H2'), 7.68 (dd,  $J = 2.3$  and 8.1 Hz, 1H, H4'), 7.33 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H5'), 5.65 (m, 2H, H3, H4), 5.09 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.79 (br s, 1H, NH), 3.86 (br s, 1H,  $\text{CH-NH}$ ), 2.41 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H, H2A), 2.20-2.00 (m, 2H, 2H5), 2.00-1.80 (m, 2H, H2B, H6A), 1.70-1.50 (m, 1H, H6B);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz) 155.0 ( $\text{NHCOO}$ ), 150.7 (C3'), 149.0 (C2'), 138.4 (C4'), 131.2 (C6'), 126.6 ( $\text{CH}=\text{CH}$ , C4), 124.0 ( $\text{CH}=\text{CH}$ , C3), 123.8 (C5'), 62.6 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 46.2 (C1), 31.5 (C2), 28.0 (C6), 23.3 (C5)]. To a solution of compound **9** (1.12 g, 4.23 mmol) in dry dichloromethane (50 mL)  $\text{Et}_4\text{NBr}$  (9.05 g, 43.06 mmol, 10.2 equiv) was added. After stirring for some minutes at rt the reaction vessel was placed in a dry ice-acetone bath at -78°. Bromine (0.44 mL, 8.59 mmol, 2.03 equiv) was then added. After 3 h stirring at -78° the flask was allowed to reach rt and a saturated aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  was added. The resulting mixture was stirred until the orange colour of the solution disappeared. The aqueous phase was then extracted with AcOEt and the organic phase was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated. The resulting crude material was purified by flash chromatography using 30% hexane:AcOEt  $\rightarrow$  AcOEt as eluent gradient, to give (6'-chloro-pyridin-3'-yl)methyl-N-(c-3,t-4-dibromocyclohex-1-yl)carbamate (**10**) (1.06 g, 59%) [mp 107-9°;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 8.39 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, H2'), 7.67 (dd,  $J = 2.4$  and 8.1 Hz, 1H, H4'), 7.34 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H5'), 5.09 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.05-4.95 (br s, 1H, NH), 4.24-4.0 (m, 2H, H3, H4,  $\text{CHBr}$ ), 3.8-3.6 (m, 1H,  $\text{CHNH}$ ), 2.78 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H, H2A), 2.5-2.4 (m, 1H, H5A), 2.1-1.8 (m, 3H, H2B, H5B, H6A), 1.7-1.5 (m, 1H, H6B);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) 154.8 ( $\text{NHCOO}$ ), 151.0 (C3'), 149.2 (C2'), 138.8 (C4'), 130.9 (C6'), 124.1 (C5'), 63.1 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 54.7 (C3,  $\text{CHBr}$ )\*, 52.9 (C4,  $\text{CHBr}$ )\*, 48.3 (C1,  $\text{CHNH}$ ), 41.9 (C2), 31.3 (C6), 33.5 (C5)]. To a solution of carbamate **10** (263 mg, 0.617 mmol) in dry DMF (13 mL, 0.049 M) cooled at 0°, NaH (51.9 mg, 1.30 mmol, 2.1 equiv, 60% dispersion in oil) was added in portions, while the temperature of the bath was allowed to reach rt. After 27 h the reaction mixture was cooled at 0° and water was added. The mixture was then extracted with ether, and the organic extract was further washed with water, and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After removal of solvents, the crude was purified by column chromatography (25% hexane:AcOEt as eluent), to yield (1RS,2SR,4SR)-2-bromo-7-[(6'-chloro-pyridin-3'-yl)methyloxycarbonyl]-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (**11**) (133 mg, 63%) [ $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 8.42 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H2'), 7.71 (dd,  $J = 2.3$  and 8.2 Hz, 1H, H4'), 7.33 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H5'), 5.14 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.48 (d,  $J = 3.3$  Hz,  $\text{CHN}$ , H1), 4.42 (br s,  $\text{CHN}$ , H4), 4.02 (dd,  $J = 3.5$  and 7.1 Hz, 1H, H2,  $\text{CHBr}$ ), 2.35-2.15 (m, 2H, 2H3), 2.01-1.82 (m, 1H, H5 *exo*) 1.81-1.62 (m, 1H, H6 *exo*), 1.53-1.41 (m, 1H, H5 *endo*), 1.40-1.37 (m, 1H, H6 *endo*);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) 154.6 ( $\text{NHCOO}$ ), 151.2 (C3'), 149.4 (C2'), 138.9 (C4'), 131.2 (C6'), 124.2 (C5'), 64.1 (C1), 63.6 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 56.1 (C4), 49.6 (C2), 43.3 (C3), 28.3 (C6), 28.1 (C5)].

[16] Corey, E. J.; Loh, T.-P.; AchyuthaRao, S.; Daley, D. C.; Sarshar, S. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5600.

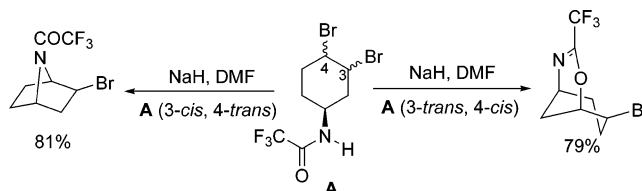
**Synthesis of 7-Azabicyclo[2.2.1]heptane and  
2-Oxa-4-azabicyclo[3.3.1]non-3-ene Derivatives by Base-Promoted  
Heterocyclization of Alkyl  
*N*-(*cis*(*trans*)-3,*trans*(*cis*)-4-Dibromocyclohex-1-yl)carbamates and  
*N*-(*cis*(*trans*)-3,*trans*(*cis*)-4-Dibromocyclohex-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamides**

Elena Gómez-Sánchez,<sup>\*,†</sup> Elena Soriano,<sup>‡</sup> and José Marco-Contelles<sup>\*,†</sup>

*Laboratorio de Radicales Libres, IQOG (CSIC), C/Juan de la Cierva 3, 28006-Madrid, Spain, and  
Laboratorio de Resonancia Magnética, Instituto de Investigaciones Biomédicas (CSIC),  
C/Arturo Duperier 4, 28029-Madrid, Spain*

iqoc21@iqog.csic.es

Received May 8, 2007



We have studied the base-promoted heterocyclization of alkyl *N*-(*cis*(*trans*)-3,*trans*(*cis*)-4-dibromocyclohex-1-yl)carbamates and *N*-(*cis*(*trans*)-3,*trans*(*cis*)-4-dibromocyclohex-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamides, investigating the effect of the nitrogen protecting group and the relative configuration of the leaving group at C3 and C4 on the outcome of this reaction. We have observed that the sodium hydride-promoted heterocyclization of alkyl *N*-(*cis*-3,*trans*-4-dibromocyclohex-1-yl)carbamates (**10**, **12**, **14**, **16**, **18**) is a convenient method for the synthesis of 7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives. For instance, the reaction of *tert*-butyl *N*-(*cis*-3,*trans*-4-dibromocyclohex-1-yl)carbamate (**10**) with sodium hydride in DMF at room temperature provides 2-bromo-7-[(*tert*-butoxy)carbonyl]-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (**2**) (52% yield), whose *t*-BuOK-promoted hydrogen bromide elimination affords 7-[(*tert*-butoxy)carbonyl]-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ene (**31**) in 78% yield, an intermediate in the total synthesis of epibatidine (**1**). However, the NaH/DMF-mediated heterocyclization of alkyl *N*-(*trans*-3,*cis*-4-dibromocyclohex-1-yl)carbamates (**11**, **13**) is a more structure dependent reaction, where the nucleophilic attack of the oxygen atom of the protecting group controls the outcome of the reaction, giving rise to benzooxazolone and 2-oxa-4-azabicyclo[3.3.1]non-3-ene derivatives, respectively, from low to moderate yields, in complex reaction mixtures. Conversely, the NaH/DMF heterocyclizations of *N*-(*cis*-3,*trans*-4-dibromocyclohex-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (**40**) or *N*-(*trans*-3,*cis*-4-dibromocyclohex-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (**42**) are very clean reactions giving 7-azabicyclo[2.2.1]heptane or 2-oxa-4-azabicyclo[3.3.1]non-3-ene derivatives, respectively, in good yields. Finally, a mechanistic investigation, based on DFT calculations, has been carried out to rationalize the formation of the different adducts.

## Introduction

The 7-azabicyclo[2.2.1]heptane is a common structural motif in a number of natural or non-natural products with interesting biological and pharmacological properties. This is the case of

epibatidine (**1**)<sup>1</sup> (Scheme 1), an alkaloid isolated from the Ecuadorian poison frog *Epipedobates tricolor*,<sup>2</sup> showing high

<sup>\*</sup> To whom correspondence should be addressed. (J.M.-C.) Tel: +34 915622900. Fax: +34915644853.

<sup>†</sup> IQOG (CSIC).

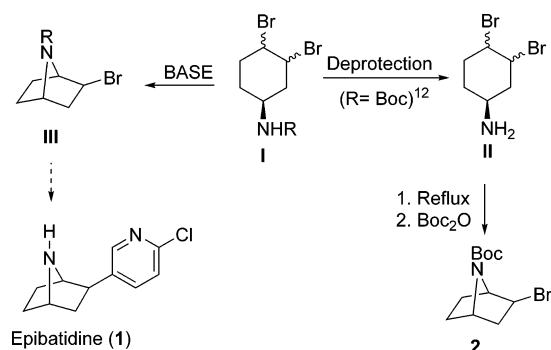
<sup>‡</sup> Instituto de Investigaciones Biomédicas (CSIC).

(1) For some selected reviews on the chemistry and biology of epibatidine and analogues, see: (a) Carroll, F. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1889. (b) Daly, J. W. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 445. (c) Romanelli, M. N.; Gualteri, F. *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 393. (d) Broka, C. A. *Med. Chem. Res.* **1994**, *4*, 449.

(2) Spande, T. F.; Garraffo, H. M.; Edwards, M. W.; Yeh, H. J. C.; Pannell, L.; Daly, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3475.



SCHEME 1



affinity for the nicotinic acetylcholine receptor.<sup>3</sup> Consequently, a series of methodologies have been reported for the preparation of 7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives, mostly based on the Diels–Alder reaction, 1,3-dipolar cycloadditions, or in the ring contraction of tropinones.<sup>4</sup>

As a well-established synthetic strategy, the intramolecular substitution of a diverse array of free *trans*-4-cyclohexylamines substituted with different good leaving groups (cyclic sulfate, bromine, epoxide, methanesulfonyl)<sup>5–7</sup> is known to provide the desired 7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives in variable chemical yields. However, only sporadic examples have been reported describing the base-promoted intramolecular cyclization of related cyclohexylamines protected as the corresponding amides or carbamates, such as *trans*-*N*-benzoyl-*O*-methanesulfonyl-4-aminocyclohexanol,<sup>8</sup> *trans*-*N*-tosyl-1-chloro-4-aminocyclohexane,<sup>9</sup> or *trans*-*N*-Boc-*O*-methanesulfonyl-4-aminocyclohexanol,<sup>10</sup> for the synthesis of 7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives.

In this context, and prompted by our current interest in the use of cyclohex-3-enecarboxylic acid for the synthesis of heterocycles,<sup>11a,b</sup> and particularly 7-azabicyclo[2.2.1]heptanes,<sup>11c</sup>

our attention was recently caught by a dense and complete article published by Kapferer and Vasella<sup>12</sup> describing the synthesis of 2-bromo-7-[(*tert*-butoxy)carbonyl]-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (2) by intramolecular ring closure of (*cis*-3,*trans*-4)- or (*trans*-3,*cis*-4)-dibromocyclohex-1-yl-amines (II) (Scheme 1). Based on these results, we were intrigued by the unexplored but seemingly possible synthesis of the same target molecules (III) by direct base-catalyzed heterocyclization on the readily available alkyl *N*-(*cis*-3,*trans*-4 or *N*-*trans*-3,*cis*-4)-dibromocyclohex-1-yl-carbamates or amides of type (I). If successful, this protocol would be simpler and more economic, resulting in a more efficient way to prepare compounds of type III<sup>11c</sup> (Scheme 1). These molecules are well-known intermediates for the synthesis of epibatidine or biologically active analogues.<sup>13,14</sup>

In this paper, we describe the results that we have obtained<sup>11c</sup> following this strategy, on various alkyl *N*-(*cis*-3,*trans*-4-dibromocyclohex-1-yl)-carbamates or *N*-(*cis*-3,*trans*-4-dibromocyclohex-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamides as well as alkyl *N*-(*trans*-3,*cis*-4-dibromocyclohex-1-yl)carbamates or *N*-(*trans*-3,*cis*-4-dibromocyclohex-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamides. As a result, we have noticed that the relative configuration of the bromine as the leaving group in the cyclohexane ring as well as the type of nitrogen protecting group determine the course of this base-mediated heterocyclization, leading either to 7-azabicyclo[2.2.1]heptane or to 2-oxa-4-azabicyclo[3.3.1]non-3-ene or benzooxazolone derivatives. Reaction mechanism studies based on DFT calculations have been also carried out in order to rationalize these results.

## Results and Discussion

**1. Synthesis of the Precursors and Heterocyclization Reaction. 1A. The 3-*cis*,4-*trans*-Dibromocarbamates (10, 12, 14, 16, 18, and 20).** Starting from commercial (±)-cyclohex-3-enecarboxylic acid (3), *N*-(cyclohex-3-enyl)carbamates (4–9) (Scheme 2) were synthesized by Curtius reaction in good yields using the appropriate alcohol (*t*-butyl alcohol, benzyl alcohol, 2-chloro-5-hydroxymethylpyridine, methanol, 2-propyn-1-ol, 2-propen-1-ol), as described.<sup>11,12</sup>

Next, and after bromination, compound 4 gave known major *tert*-butyl *N*-(*cis*-3,*trans*-4-dibromocyclohex-1-yl)carbamate (10)<sup>12</sup> (50%) and minor *tert*-butyl *N*-(*trans*-3,*cis*-4-dibromocyclohex-1-yl)carbamate (11)<sup>12</sup> (38%) (Scheme 2). Similarly, compounds 5–9 provided the expected mixture of epimeric 3,4-dibromides which were readily separated and isolated by column chromatography to give pure 3-*cis*,4-*trans*- and 3-*trans*,4-*cis*-dibromocarbamates 12, 14, 16, 18, 20 and 13, 15, 17, 19, 21, respectively.<sup>11</sup>

After some experimentation [(a) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in dry acetone; (b) NaH in THF followed by treatment with Bu<sub>4</sub>NI; (c) Bu<sub>4</sub>NBr, in methylene chloride at 0 °C followed by treatment with 50% NaOH, (d) *t*-BuOK in dry THF at –78 °C<sup>15,9b</sup>], we found that

(11) (a) Gómez-Sánchez, E.; Marco-Contelles, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1207. (b) Gómez-Sánchez, E.; Marco-Contelles, J. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 1455. (c) Gómez-Sánchez, E.; Marco-Contelles, J. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 827.

(12) Kapferer, P.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 2764.

(13) (a) Che, C.; Petit, G.; Kotzyba-Hibert, F.; Bertrand, S.; Bertrand, D.; Grutter, T.; Goeldner, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1001. (b) Wei, Z.-L.; Petukhov, P. A.; Xiao, Y.; Tückmantel, W.; George, C.; Kellar, K. J.; Kozikowski, A. P. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 921. (c) Carroll, F. I.; Lee, J. R.; Navarro, H. A.; Ma, W.; Brieady, L. E.; Abraham, P.; Damaj, M. I.; Martin, B. R. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4755.

(14) Dolci, L.; Dolle, F.; Valette, F.; Vaufrey, F.; Fuseau, C.; Bottlaender, M.; Crouzel, C. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 467.

(3) Holladay, M. W.; Dart, M. J.; Lynch, J. K. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 4169.

(4) Chen, Z.; Trudell, M. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1179.

(5) (a) Albertini, E.; Barco, A.; Benetti, S.; De Risi, C.; Pollini, G. P.; Zanirato, V. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17177. (b) Trost, B. M.; Cook, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7485. (c) Sirisoma, N. S.; Johnson, C. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2059. (d) Szantay, C.; Kardos-Balogh, Z.; Moldvai, I.; Szantay, J.; Temesvari-Major, C. E.; Blasko, G. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11053. (e) Ko, S. Y.; Lerpiniere, J.; Linney, I. D.; Wrigglesworth, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1775. (f) Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 557. (g) Aggarwal, V. K.; Olofsson, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5516. (h) Kosugi, H.; Abe, M.; Hatsuda, R.; Uda, H.; Kato, M. *Chem. Commun.* **1997**, 1857. (i) Nakashima, H.; Hiroya, K.; Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *Synlett* **1999**, 1405. (j) Habermann, J.; Ley, S. V.; Scott, J. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 1253.

(6) (a) Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Downey, C. W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3009. (b) Lee, C.-L. K.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2965. (c) Aoyagi, S.; Tanaka, R.; Naruse, M.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8397.

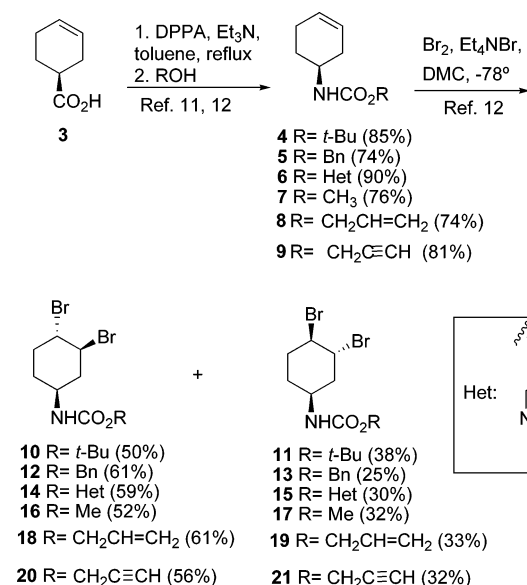
(7) (a) Fletcher, S. R.; Baker, R.; Chambers, M. S.; Herbert, R. H.; Hobbs, S. C.; Thomas, S. R.; Verrier, H. M.; Watt, A. P.; Ball, R. G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1771. (b) Pfister, J. R.; Wymann, W. E.; Weissberg, R. M.; Strosberg, A. M. *J. Pharm. Sci.* **1985**, *74*, 208. (c) Ramanaiiah, K. C. V.; Zhu, N.; Klein-Stevens, C.; Trudell, M. L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1439.

(8) (a) Olivo, H. F.; Hemenway, M. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8968. (b) Avenoza, A.; Busto, J. H.; Cativiela, C.; Peregrina, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7123. (c) Avenoza, A.; Busto, J. H.; Cativiela, C.; Peregrina, J. M. *Synthesis* **1998**, 1335. (d) Avenoza, A.; Cativiela, C.; Busto, J. H.; Fernández-Recio, M. A.; Peregrina, J. M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 545.

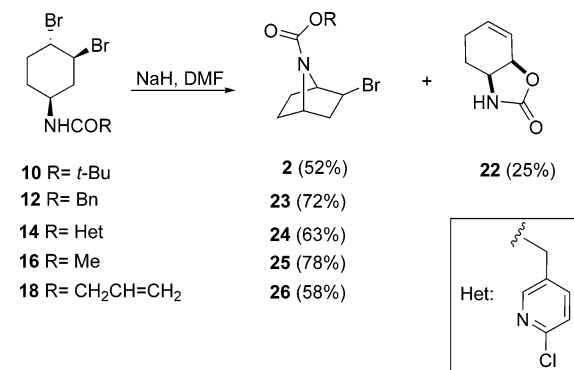
(9) (a) Palmgren, A.; Larsson, A. L. E.; Bäckwall, J.-E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 836. (b) Cabanal-Duvillard, I.; Berrein, J.-F.; Royer, J.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5181.

(10) Tachihara, T.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Heterocycles* **2002**, *57*, 781.

## SCHEME 2



## SCHEME 3

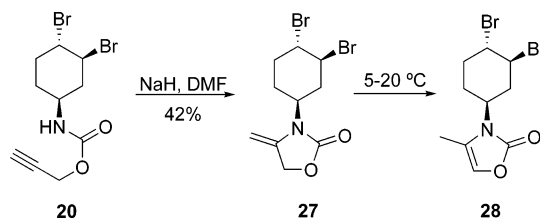


the reaction of 3-*cis*,4-*trans*-dibromo isomer **10** with sodium hydride in DMF, at room temperature (rt), gave the best results, affording 2-bromo-7-[(alkyloxy)carbonyl]-7-azabicyclo[2.2.1]-heptane (**2**)<sup>12</sup> (52%) and 3a,4,5,7a-tetrahydro-2(3*H*)-benzoxazolinone (**22**)<sup>16</sup> (25%) (Scheme 3) in moderate total yield, but free of any azetidine resulting from the heterocyclization on C-3.<sup>12,15</sup> For comparative purposes, it is interesting to note that compound **2** has been prepared<sup>12</sup> from intermediate **10** in 83% yield, in three steps using long reaction times, while we have demonstrated that this synthetic operation is possible in one step only, in mild reaction conditions, and convenient chemical yield.

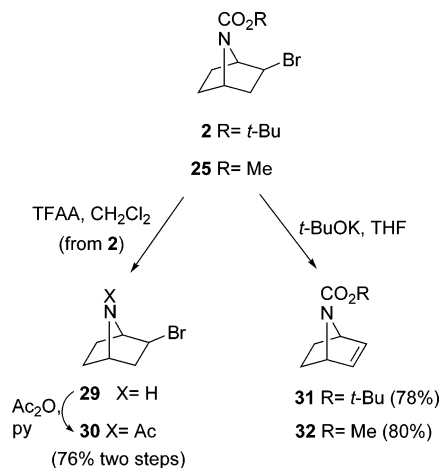
Very gratifyingly, carbamates **12**, **14**, **16**, and **18**, under the same experimental conditions, afforded only the expected 7-azabicyclo derivatives **23**–**26** (Scheme 3) cleanly and in good yield.

The NaH/DMF reaction of prop-2'-yn-1'-yl *N*-(3-*cis*,4-*trans*-dibromocyclohex-1-yl)carbamate (**20**) afforded 4-methylidene-2-oxazolidinone **27** (Scheme 4) as the result of the base-promoted formal 5-*exo-dig* heterocyclization onto the internal

## SCHEME 4



## SCHEME 5



carbon of the alkyne. In fact, this reactivity was not surprising, as a similar type of transformation has been reported using other bases (*t*-BuOK, Et<sub>3</sub>N)<sup>17a,b</sup> or transition-metal catalysts (AuCl)<sup>17c</sup> but shows a particular functional limitation regarding the generality of the present methodology for the synthesis of 7-azabicyclo[2.2.1]heptanes. Compound **27** slowly isomerizes to 4-methyloxazol-2(3*H*)-one **28** (Scheme 4) on standing at 5–20 °C.

*exo*-2-Bromo-7-[(*tert*-butoxy)carbonyl]-7-azabicyclo[2.2.1]-heptane (**2**) was the expected compound after the NaH–DMF-promoted heterocyclization reaction of precursor **10**. Its structure has been confirmed by simple chemical manipulation and correlation with known compounds. As shown, acid hydrolysis of compound **2** gave the known free amine **29**,<sup>12</sup> which without isolation was acetylated to provide acetamide **30** in 76% overall yield (Scheme 5). In addition, the reaction of bromide **2** with *t*-BuOK in THF rendered product **31**<sup>12,14</sup> in 78% yield (Scheme 5). This 7-azanorbornene is an intermediate in the synthesis of epibatidine (**1**)<sup>13a</sup> and epibatidine analogues<sup>13b,c</sup> by Heck-type reactions with conveniently functionalized substrates; consequently, our new synthesis of compound **31** represents a new formal total synthesis of epibatidine. Similar treatment of compound **25** with *t*-BuOK in THF gave 7-carbomethoxy-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ene (**32**) (Scheme 5), an intermediate that has also been converted in a number of epibatidine analogues.<sup>18a</sup> Compound **32** has been previously prepared by Diels–Alder reaction of *N*-carbomethoxypyrrole and phenyl vinyl sulfone at high pressure, followed by desulfonation, in

(15) Corey, E. J.; Loh, T.-P.; AchyuthaRao, S.; Daley, D. C.; Sarshar, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5600.

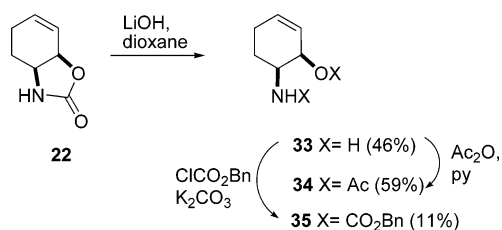
(16) (a) Knapp, S.; Kukkola, P. J.; Sharma, S.; Dhar, T. G. M.; Naughton, A. B. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5700. (c) Bayer, A.; Hansen, L. K.; Gautun, O. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2407. (d) Compound **22** has also been described as a key intermediate for the synthesis of epibatidine: Cabanal-Duvillard, I.; Berrien, J.-F.; Ghosez, L.; Husson, H.-P.; Royer, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3763.

(17) (a) Kimura, M.; Kure, S.; Yoshida, Z.; Tanaka, S.; Fugami, K.; Tamaru, Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4887. (b) Tamaru, Y.; Kimura, M.; Tanaka, S.; Kure, S.; Yoshida, Z. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 2838. (c) Ritter, S.; Horino, Y.; Lex, J.; Schmalz, H.-G. *Synlett* **2006**, 3309.

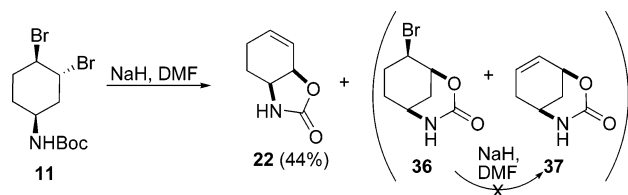
(18) (a) Seerden, J.-P. G.; Tulp, M. Th. M.; Scheeren, H. W.; Kruse, C. G. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 2103 and references cited therein. (b) Altenbach, H.-J.; Constant, D.; Martin, H.-D.; Mayer, B.; Müller, M.; Vogel, E. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 791.



## SCHEME 6



## SCHEME 7

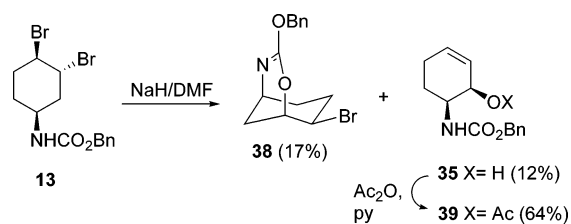


29% total yield.<sup>18</sup> Our approach leads to the same compound in a similar total yield (25%, four steps), requiring two steps more; however, we assume that the present method is easier, as no special experimental apparatus or device is necessary, and more flexible, as it gives potential useful intermediates such as **25** (Scheme 3). Another advantage is that the starting materials are less expensive. As a further comparison, an alternative method from *N*-carbomethoxypyrrole<sup>18a</sup> but not relying in a high-pressure step, provides **32** in a three-step sequence with a mere 10% yield.

The formation of 3a,4,5,7a-tetrahydro-2(3*H*)-benzooxazolone (**22**) in the heterocyclization of precursor **10** was totally unexpected (Scheme 3), but the structure of this compound has been unequivocally established by its spectroscopic data, and by comparison with those described in the literature for the same known product.<sup>16</sup> We have also confirmed the structure of oxazolone **22** by chemical transformations. As shown, basic hydrolysis gave 6-aminocyclohex-2-en-ol (**33**), whose acetylation furnished the peracetylated derivative **34** (Scheme 6). As an additional proof *N*-benzylcarbamate **35**<sup>16c</sup> was synthesized from intermediate **33** under the usual conditions (Scheme 6).

**1B. The 3-*trans*,4-*cis*-Dibromocarbamates (11, 13).** In view of the interesting results obtained with the 3-*cis*,4-*trans*-dibromide **10**, we turned our attention to the heterocyclization reaction of the 3-*trans*,4-*cis*-dibromide isomer **11** (Scheme 2). Vasella et al. have reported that this compound could be converted into the same 7-azabicyclo[2.2.1]heptane (**2**) (Scheme 1) in 62% overall yield, in three steps, in a time-consuming process that involved heating the free amine at 130 °C during 2 days.<sup>12</sup> These conditions (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,2-dichlorobenzene, 3 days) applied to compound **11** yielded a complex reaction mixture, from which we could isolate unreacted compound **11** (25%), unsaturated carbamate **4** (15%), and 3-*cis*,4-*trans*-dibromide **10** (13%). When we submitted compound **11** to NaH/DMF, the reaction was also complex, affording in this case compound **22** (44%) and a mixture of (1*SR*,5*SR*,8*RS*)-8-bromo-2-oxa-4-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-one (**36**) and (1*SR*,5*SR*)-2-oxa-4-azabicyclo[3.3.1]non-7-en-3-one (**37**) in a 3.6:1 ratio, as we could determine by GC/MS analysis (Scheme 7). After chromatography, we were able to obtain pure samples of compounds **36** and **37** (see the Experimental Section). Very interestingly, when the mixture **36**+**37** was further treated with NaH/DMF (or *t*-BuOK/THF) looking for a possible total transformation of bromide **36** into alkene **37**, the mixture was

## SCHEME 8



recovered unchanged, thus indicating that bromide **36** was not an intermediate in the formation of cyclohexene **37**.

From the results obtained in the heterocyclization of dibromides **10** and **11** (Schemes 3 and 7), it was apparent that the relative configuration at the different stereocenters was playing a major role in the chemical outcome of the heterocyclization reaction.

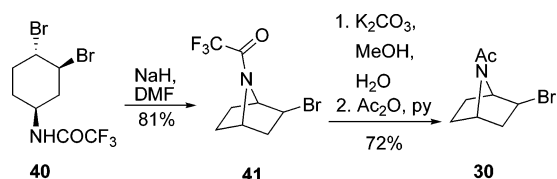
To confirm the scope and generality of these results and investigate the possible influence of the nitrogen protecting group, we next reacted benzyl *N*-(*trans*-3,*cis*-4-dibromocyclohex-1-yl)carbamate (**13**) (Scheme 2) under our usual heterocyclization reaction conditions. Similarly, a complex reaction mixture resulted, where we were able to isolate and characterize only compounds **38** and **35** in poor yields (Scheme 8). 3-(Benzyloxy)-8-bromo-2-oxa-4-azabicyclo[3.3.1]non-3-ene (**38**) is the *normal* heterocyclization product that results after a S<sub>N</sub>2 intramolecular reaction between the oxygen of the benzyl carbamate at C-1 and the bromine atom at C-3, particularly favored due to the *trans* arrangement of these functional groups. In addition to the spectroscopic analysis, the structure of compound **35** has also been confirmed by acetylation to give 6-(benzyloxycarbonylamino)cyclohex-2-enyl acetate (**39**) in 64% yield (Scheme 8). Note that compound **35** is identical to the product obtained during the carbamoylation of aminoalcohol **33** (Scheme 6) (see the Experimental Section), and to the product reported by Bayer et al. following a different route.<sup>16c</sup> The formation of benzyl 2-hydroxycyclohex-3-enylcarbamate (**35**) is probably the result of a similar reaction mechanism that gives compound **22** from the parent precursor **11** (Scheme 7) and reflects the low stability of the presumed allylic 2-benzyloxy-2-oxazoline intermediate to the reaction conditions.<sup>19</sup>

**1C. The 3,4-Dibromo-2,2,2-trifluoroacetamides (40, 42).** It was evident that in order to have an efficient approach to 7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives, the key point was the ready availability of appropriate (3-*cis*,4-*trans*-dibromocyclohex-1-yl)carbamate derivatives. Intermediates **10**, **12**, **14**, **16**, and **18** must be separated by chromatography from the corresponding 3-*trans*,4-*cis*-dibromo isomers (Scheme 2), always present in the reaction medium, and afford the corresponding 7-azabicyclo[2.2.1]heptanes in moderate yields (52–78%) (Scheme 3). We next considered the readily available *N*-(3-*cis*,4-*trans*-dibromocyclohex-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, which we could isolate in 72% yield, accompanied by minor amounts of its *N*-(3-*trans*,4-*cis*-dibromocyclohex-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide isomer during the bromination of *N*-(cyclohex-3-enyl)-2,2,2-trifluoroacetamide, as reported.<sup>12</sup>

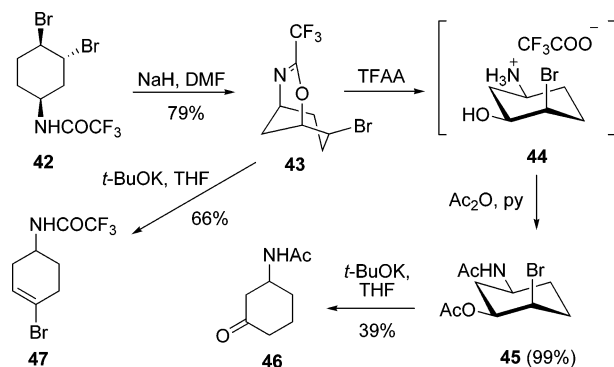
The NaH/DMF-promoted heterocyclization reaction of *N*-(3-*cis*,4-*trans*-dibromocyclohex-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (**40**) afforded the expected 7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivative **41** in good yield (81%) (Scheme 9). Basic hydrolysis of compound

(19) In view of the reactivity observed with 3-*trans*,4-*cis*-dibromocarbamates **11** and **13**, similar analysis was not further investigated in related derivatives **15**, **17**, **19**, and **21**.

SCHEME 9



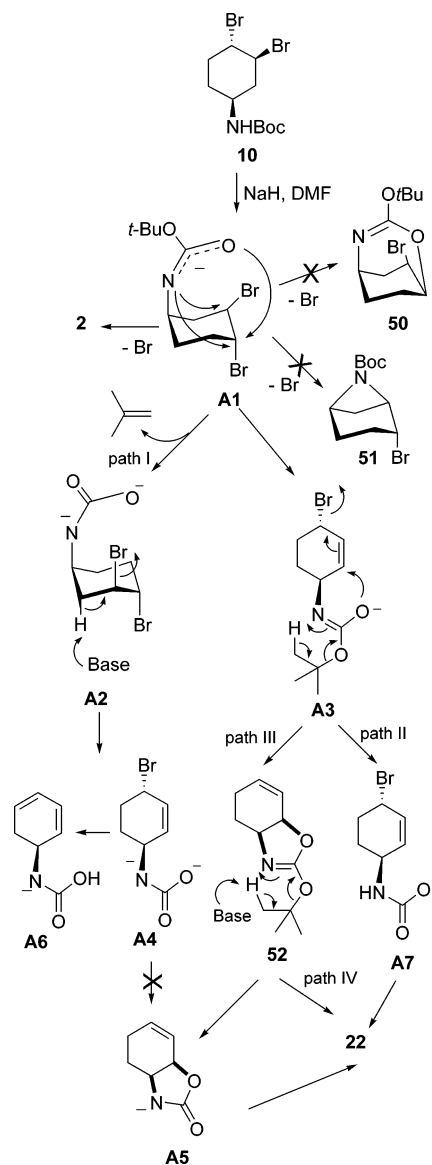
SCHEME 10



**41** followed by acetylation gave product **30** in 72% yield (Scheme 9), identical in all analytical and spectroscopic data to the compound isolated in a related synthetic sequence starting from carbamate **2** (Scheme 5). For comparative purposes, it is interesting to note that Vasella has described the transformation of 2,2,2-trifluoroacetamide **40** (Scheme 9) into bromide **2** in good overall yield (93%), but in a time-consuming three-step synthetic sequence, as the first deprotection step required 13.5 h, the cyclization 13 days, and the reprotection 3 days,<sup>12</sup> while we have been able to obtain a similar *N*-protected, functionalized 7-azabicyclo[2.2.1]heptane such as **41** (Scheme 9) in one step only in 81% yield.

The clear advantage of the 2,2,2-trifluoroacetamide protecting group as stereodirecting and amide carbanion stabilizing group has also been observed in the base-promoted heterocyclization of *N*-(3-*trans*,4-*cis*-dibromocyclohex-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (**42**). As shown in Scheme 10, treatment of this dibromide with NaH/DMF afforded once more one compound only (**43**) in 79% yield, a relatively unstable product as we have observed that it slowly decomposes to the amino alcohol **44** (Scheme 10) on standing at 5–20 °C. The structure of bromide **43** has been confirmed by acid hydrolysis of the dihydro-1,3-oxazine moiety to provide 5-amino-2-bromocyclohexanol (**44**) as the corresponding trifluoroacetate, which on acetylation gave derivative **45** in 99% yield. *t*-BuOK/THF-promoted hydrogen bromide elimination on compound **43** provided ketone **46**<sup>20</sup> in low yield. The formation of ketone **46** is probably the result of the preferred capture of the hydrogen bonded to the carbon bearing the acetoxy group, located in a favorable *trans*-diaxial arrangement referring to the leaving group followed by bromide elimination, and aqueous hydrolysis of the intermediate enol ester during the workup. The same reaction conditions applied to bromide **43** afforded vinylic bromide **47** (Scheme 10), which is presumably formed after the capture of the hydrogen located in the carbon bearing the bromine atom, and double bond formation, followed by protonation.

In addition to the chemical manipulation and correlations with known compounds, all products described in this work showed

SCHEME 11. Mechanism for the Formation of Compounds **2** and **22** from Dibromide **10**

analytical and spectroscopic data in good agreement with their structures, and when known, with the reported data<sup>21–23</sup> (see the Supporting Information).

**2. Mechanisms of the Heterocyclization Reactions.** In this section, we present potential reaction mechanisms for the formation of the products obtained on the basis of a DFT study. We will focus on the precursor *tert*-butyl *N*-(*cis*-3,*trans*-4-dibromocyclohex-1-yl)carbamate (**10**) and on its isomer 3-*trans*,4-*cis*-dibromide (**11**) as models.<sup>24</sup>

We describe herein the reaction energy profiles from the reactive species **A1**, formed by abstraction of the carbamate proton in **10** by the strong base.<sup>25</sup> **A1** may evolve through

(21) Maier, M. E.; Lapeva, T. *Synlett* **1998**, 891.

(22) Ryan, R. J.; Julia, S. *Tetrahedron* **1973**, 29, 3649.

(23) (a) Crossley, M. J.; Davies, S. R.; Hambley, T. W. *Aust. J. Chem.* **1994**, 47, 2221. (b) Orlek, B. S.; Borrett, G. T.; Smith, D. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1299. (c) Miyamoto, M.; Aoi, K.; Morimoto, M.; Chujo, Y.; Saegusa, T. *Macromolecules* **1992**, 25, 5878.

(24) For the sake of brevity, the theoretical study on related processes (formation of **35** and **38** from **13**, and **47** from **43**) is shown in the Supporting Information.

(20) Baginski, M.; Claudi, F.; Giorgioni, G.; Fontenla, J. A.; Rosa, E.; Cardellini, M. *Bioorg. Chem.* **1996**, 24, 358.

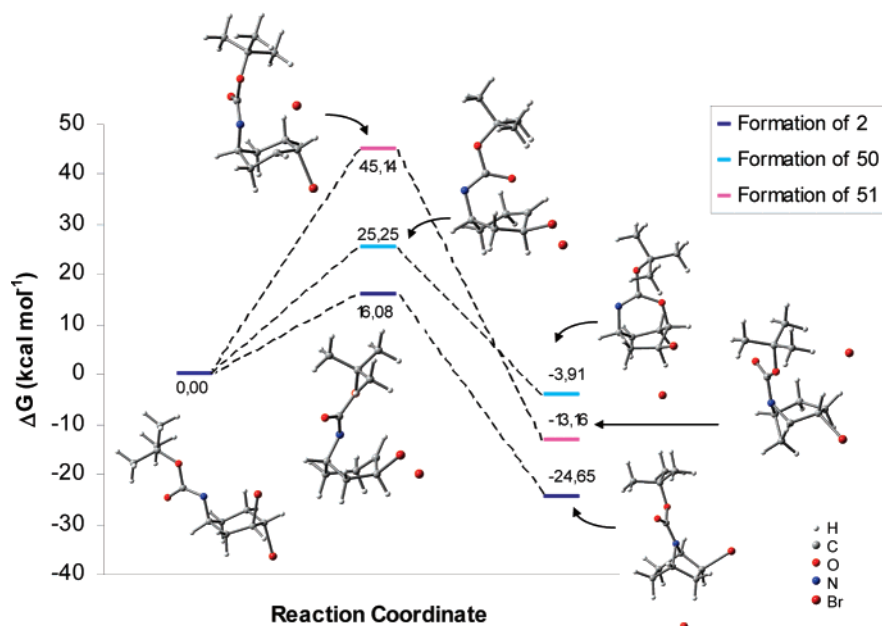


FIGURE 2. Free energy profiles in solution (DMF) and DFT-optimized geometries for direct cyclization routes of **A1**.

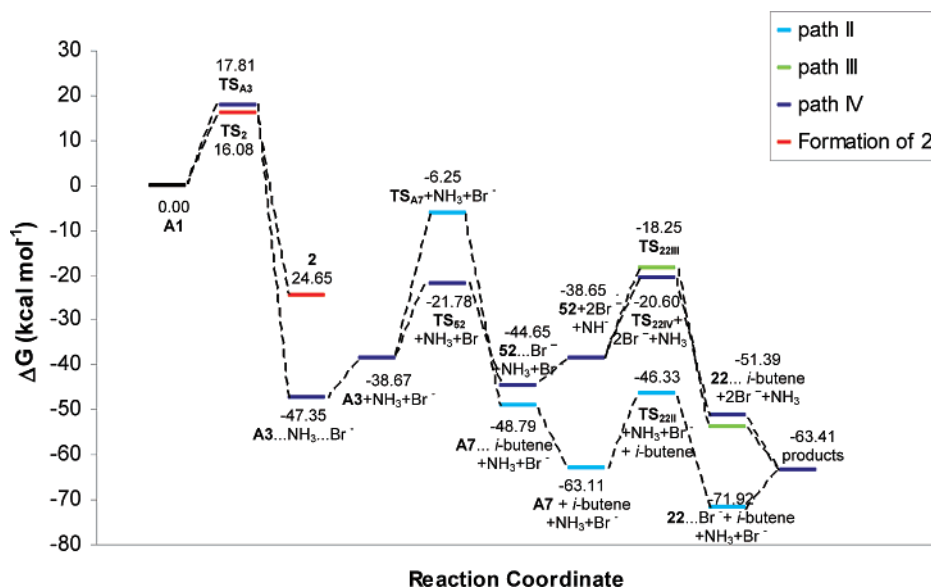


FIGURE 3. Free energy profiles in solution (DMF) for the formation of **22**.

different pathways (Scheme 11), and three direct cyclization routes may be envisaged: (1) to the expected product **2**, by intramolecular  $S_N2$  displacement of the *trans*-bromine at C4; (2) to the bicyclo[3.2.2]nonene **50**, through nucleophilic attack of the carbamate oxygen at C4; and (3) to the bicyclo[3.1.1]-heptane **51**.

DFT calculations in solution<sup>26</sup> (Figure 2) show that formation of **2** is exothermic ( $-24.65 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) and takes place with a reasonably low free-energy barrier ( $16.08 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). In contrast, formation of **51** is predicted to involve a very high barrier ( $45.14 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), prohibitive under the experimental

conditions, probably due to steric hindrance induced by the *cis*-bromine and the strong steric strain of the forming cyclobutane framework. Cyclization to **50** takes place with a moderate energy barrier ( $25.25 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) in a weakly exothermic step ( $-3.91 \text{ kcal mol}^{-1}$ ).

To summarize, the formation of **2** is kinetically and thermodynamically favored over other plausible direct heterocyclizations, in agreement with the experimental findings since **51** and **50** were not detected.

The competitive formation of **22** might imply that a secondary reaction involving elimination of the *tert*-butyl moiety in **A1** could take place in the strong basic medium, leading to species **A2**, which would then suffer a regioselective hydrogen bromide elimination and an intramolecular  $S_N2'$  displacement (Scheme 11, path D). This reactivity is very unusual, although it has been described.<sup>27</sup> Likewise, the Fmoc protecting group can be cleaved

(25) A scan of the potential energy surface (PES) for the system [**10** +  $\text{NH}_2^-$ ] was performed (see Figure 1, Supporting Information), and the results reveal a double-well energy profile and a barrierless pathway for the formation of **A1**.

(26) The gas-phase results for the reactions evaluated are summarized in the Supporting Information.

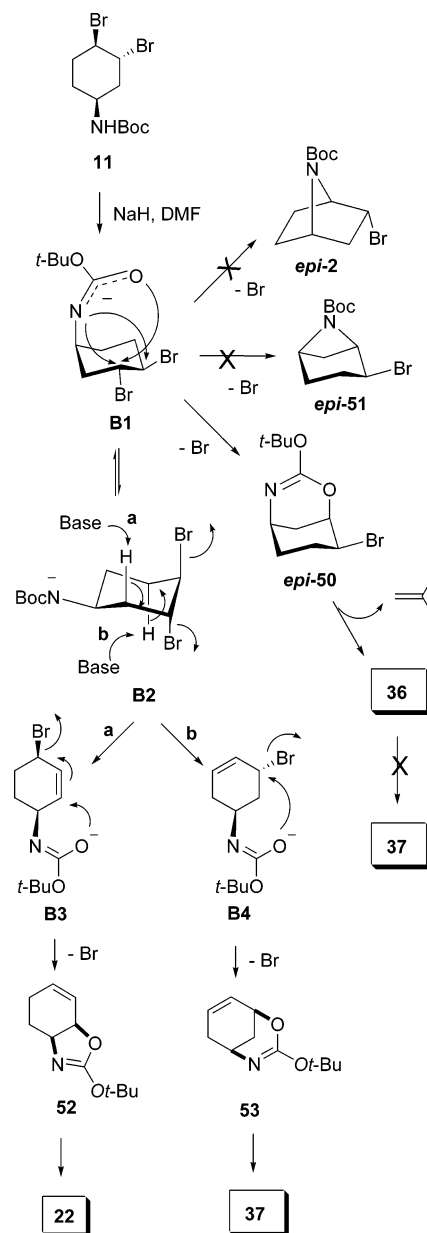
by ammonia and simple amines like triethylamine, DBU, or diisopropylamine,<sup>28a</sup> and di-Boc-protected  $\alpha$ -amino acids can be selectively removed to give mono-Boc compounds.<sup>28b</sup>

The hydrogen bromide elimination must take place before the intramolecular  $S_N2'$  displacement, but the complete sequence of events is unknown. Thus, the fragmentation step may proceed before or after the elimination or cyclization process. The reductive elimination of the *tert*-butyl group to form **A2** (Scheme 11) seems doubtful because it is a dianionic structure and likely very high in energy. Moreover, the  $E_2$  hydrogen bromide elimination to generate the conceivable intermediate **A3** should compete with this process. Computational results show that the base-assisted fragmentation to **A2** proceeds with an activation barrier significantly higher than the elimination to **A3** (33.67 vs 17.81 kcal mol<sup>-1</sup> in solution, respectively). Additionally, we were unable to locate the cyclization transition structure connecting the intermediates **A4** and **A5** (path I); the reaction evolves instead through intramolecular proton abstraction by the carbamate, leading to diene **A6**. Although this result might be attributable to computational artifacts, the strong basic character of **A4** and the proximity of functional groups may induce an easier elimination toward **A6**. Hence, these findings suggest that path I may be discarded as an operating mechanism, and the formation of **A3** is probably the first step toward the formation of **22**.

The carbamate group in **A3** shows analogous electronic and steric properties to **A1**, so the base-promoted extrusion of alkene is expected to be as high in energy as from **A1** to **A2**. Alternatively, a deprotection via retro-ene reaction is also plausible (Scheme 11, path II). This is not necessarily a thermal process, and it can be accelerated at room temperature under basic conditions.<sup>29</sup> The retro-ene process of **A3** generates **A7** through the asymmetric transition structure **TS<sub>A7</sub>** (C–H = 1.672 Å, N–H = 1.103 Å, C–O = 1.660 Å).<sup>30</sup> This step is highly exothermic but kinetically unfavored, as the activation energy to reach **TS<sub>A7</sub>** is very high (41.10 kcal mol<sup>-1</sup>; see Table 2, Supporting Information). Finally, **A7** would undergo an easy intramolecular  $S_N2'$  displacement to form **22** through **TS<sub>22IV</sub>** (activation barrier of 16.78 kcal mol<sup>-1</sup>).

The high activation barrier computed for the fragmentation to **A7** prompted us to search for alternative paths. Thus, a mechanism where this step is the final event can be envisaged (Scheme 11, path III). **A3** may drive heterocyclization through **TS<sub>52</sub>** to **52** by intramolecular *syn*-nucleophilic attack of the carbamate oxygen onto the cycloalkene. The barrier for this thermoneutral cyclization is 25.6 kcal mol<sup>-1</sup>. At this point, the fragmentation of the alkyl chain might proceed, as proposed above, assisted by the base or via retro-ene reaction (Scheme 11, path IV). In the first case, **A5** is formed via **TS<sub>A5</sub>** in a kinetically more favored fragmentation than from **A1** (barrier of 26.39 kcal mol<sup>-1</sup>). The alternative [1,5]sigmatropic H-shift of **52** (Scheme 11, path IV) proceeds through a half-chair transition structure **TS<sub>22IV</sub>**. This step is thermodynamically favored (exothermic by 20 kcal mol<sup>-1</sup>), and the activation barrier

SCHEME 12. Mechanism for the Formation of Compounds **22**, **36**, and **37** from Dibromide **11**



is moderate (24.05 kcal mol<sup>-1</sup>). It should be noted that **TS<sub>22IV</sub>** is 2.35 kcal mol<sup>-1</sup> more stable than **TS<sub>A5</sub>**, therefore supporting path IV; however, a competition between both fragmentation routes cannot be ruled out.

In total, these findings suggest path IV (Scheme 11) as the putative operative mechanism: this three-step route is thermodynamically feasible, involves moderate activation barriers, and is kinetically preferred over alternative paths. The rate-limiting step is the heterocyclization event, although the alkyl fragmentation involves a slightly lower barrier. The potential energy surfaces computed for paths II–IV are depicted in Figure 3.

According to these results, the formation of **22**, **36**, and **37** in the heterocyclization of *tert*-butyl *N*-(*trans*-3, *cis*-4-dibromocyclohex-1-yl)carbamate (**11**) (Scheme 7) could be explained as shown in Scheme 12. The reactive anion **B1**, probably because of stereochemical restrictions, does not cyclize to compounds *epi*-**51** or *epi*-**2**. In fact, the strong steric repulsion between the Boc group and the *cis*-bromine at C4 gives rise to

(27) Agami, C.; Couty, F. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2701.

(28) (a) Suárez-Castillo, O. R.; Montiel-Ortega, L. A.; Meléndez-Rodríguez, M.; Sánchez-Zavala, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 17. (b) Mohapatra, D. K.; Durugkar, K. A. *Arkivoc* **2005**, xiv, 20.

(29) Jung, M. E.; Davidov, P. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3025.

(30) For some DFT studies of intramolecular retro-ene reactions, see: (a) Jabbari, A.; Sorensen, E. J.; Houk, K. N. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3105. (b) Yu, Z. X.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13825. (c) Loncharich, R. J.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6947.



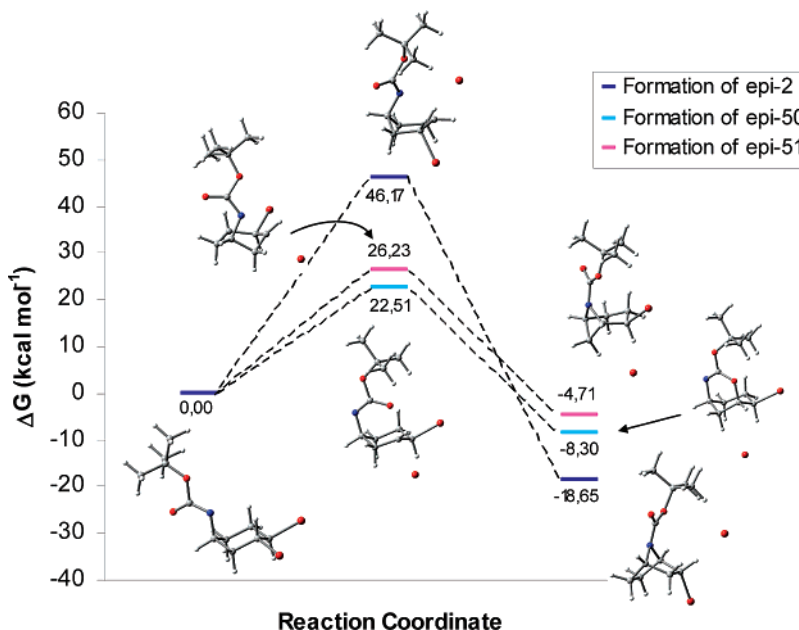


FIGURE 4. Free energy profiles in solution (DMF) for the direct cyclization of **B1**.

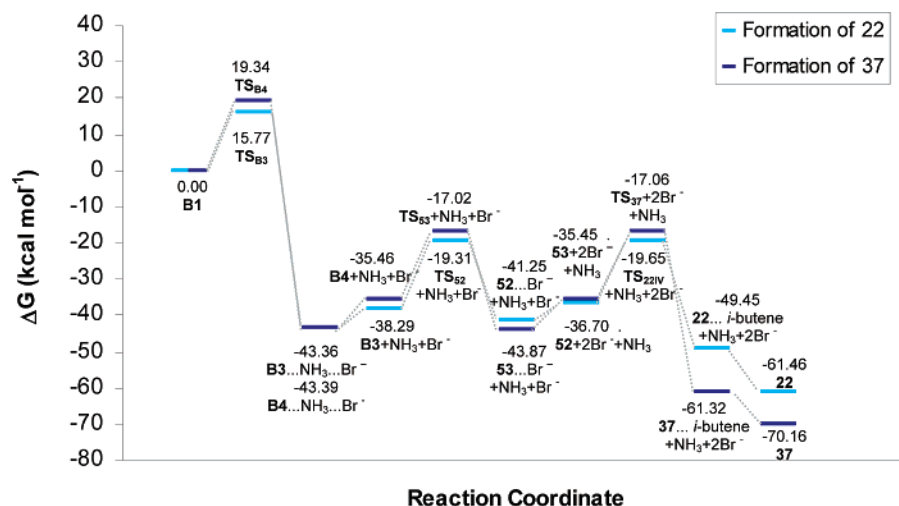


FIGURE 5. Free energy profiles in solution (DMF) computed for the formation of **22** and **37** from carbamate **11**.

a very high activation energy for the cyclization to *epi-2* (Figure 4). The steric tension involved in the N attack on C3 may account for the high barrier in the formation of *epi-51*. On the contrary, the unstrained oxygen attack to C3 justifies the low barrier, which points to a kinetically favored, selective, formation of the bicyclo[3.3.1]nonene *epi-50*.

In this context, formation of compound **36**, closely related with *epi-50*, might take place from this bicycle in a further retro-ene process (Scheme 12). The transition structure ( $TS_{36}$ ) involves a moderate activation energy of  $20.39 \text{ kcal mol}^{-1}$ , thus supporting this hypothesis.

Compound **37** could be formed by a hydrogen bromide elimination from **36**. However, the inspection of **36** reveals that the pseudoequatorial orientation of the bromine should not be favored to undergo this process, a fact that has been experimentally confirmed as we could not transform **36** into **37** (Scheme 7). Although the pertinent transition structure could be successfully located and characterized, the activation energy was found to be high ( $33.61 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), so we searched for other mechanistic proposals.

On the basis of the preferred pathway computed for **10**, we might speculate that transformation of **B1** into **22** follows an analogous three-step mechanism via  $E_2$  elimination, heterocyclization through  $S_N2'$  and retro-ene processes. Whereas **B1** conformer (Scheme 12) is ideally functionalized to give compound **36**, the pseudoequatorial disposition of the bromine avoids the expected elimination. Conversely, the conformer **B2** displays pseudoaxial bromine disposition at C3, hence allowing the elimination to form **B3** (and finally **22**, Scheme 12, path **a**), and simultaneously at C4, thus giving intermediate **B4**, precursor of compound **37** (Scheme 12, path **b**). Note that conformer **B2** is  $3.35 \text{ kcal mol}^{-1}$  less stable than **B1**.

**B2** keeps the main features of the model system **A1**, so the energy profile computed for the formation of **22** following path **a** is parallel, and only slight energy differences are observed (Table 3, Supporting Information).

Formation of **37** proceed through a competing elimination, affording intermediate **B4** (Scheme 12, path **b**). A comparison between the energetics for path **a** and **b** reveals a kinetic and thermodynamically favored base-assisted elimination of the

proton at C2. The following intramolecular S<sub>N</sub>2' displacement to give **53** proceeds via TS<sub>53</sub> with a higher energy barrier than that estimated for the related cyclization to *epi*-**50**, although **B4**, lacking *cis* bromine substituent would imply a lower steric hindrance. Finally, the alkyl chain fragmentation of **53** drives to **37**.

The rate-limiting step for the formation of **22** and **37** is the heterocyclization, as for the transformation of **10** into **22**. The high activation barrier and exothermicity for the first-step prevent the reverse process, making the product distribution dependent on the relative activation energies of the two competing paths **a** and **b**. Figure 5 shows the energy profiles computed for the transformation of **11** into **22** and **37**.

The formation of compounds **35** and **38** (Scheme 8) during the base-promoted heterocyclization of **13** follows a mechanism analogous to that discussed for the Boc-protected precursor **11**, so the interested reader is referred to the Supporting Information for deeper details.<sup>24</sup>

### 3. Conclusions

In this work, we have investigated the effect of the relative configuration as well as the influence of the nitrogen protecting group on the base-mediated heterocyclization of (3,4-dibromocyclohex-1-yl)amines. Consequently, the sodium hydride/DMF-promoted heterocyclization of alkyl *N*-(*cis*-3,*trans*-4-dibromocyclohex-1-yl)carbamates (**10**, **12**, **14**, **16**, **18**) is a convenient method for the synthesis of the 7-azabicyclo[2.2.1]-heptane derivatives. The NaH/DMF-mediated heterocyclization of alkyl *N*-(*trans*-3,*cis*-4-dibromocyclohex-1-yl)carbamates (**11**, **13**) is a more structure-dependent reaction, giving rise to 2-oxa-4-azabicyclo[3.3.1]non-3-ene derivatives from low to moderate yields, in complex reaction mixtures. Conversely, the NaH/DMF heterocyclization reactions of *N*-(*cis*-3,*trans*-4-dibromocyclohex-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (**40**) or *N*-(*trans*-3,*cis*-4-dibromocyclohex-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (**42**) are very clean, giving 7-azabicyclo[2.2.1]heptane or 2-oxa-4-azabicyclo[3.3.1]non-3-ene derivatives, respectively, in good yields. In summary, the appropriate selection of the nitrogen protecting group on the easily available 3,4-dibromocyclohex-1-yl amines allowed us to control the type of final product obtained. As a practical application, the reaction of *tert*-butyl *N*-(*cis*-3,*trans*-4-dibromocyclohex-1-yl)carbamate (**10**) with sodium hydride in DMF at room temperature provided 2-bromo-7-[(*tert*-butoxy)carbonyl]-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (**2**) in 52% yield. *t*-BuOK-promoted hydrogen bromide elimination in compound **2** afforded 7-[(*tert*-butoxy)carbonyl]-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ene (**31**) in 78% yield, an intermediate in the total synthesis of epibatidine (**1**) (Scheme 1).<sup>13</sup>

In addition, compounds of type **2** or **41** are very well functionalized in order to explore the synthesis of C-2 substituted epibatidine analogues, by simple bromine S<sub>N</sub>2 nucleophilic displacements or intermolecular free radical reactions. Similarly, 2-oxa-4-azabicyclo[3.3.1]non-3-ene derivatives such as **43** have been easily transformed into 3-aminocyclohexane derivatives (**45**–**47**), a series of compounds of wide and potential synthetic interest. Finally, a DFT study has been carried out to investigate and rationalize the formation of the different cycloadducts. The evaluation of a variety of conceivable routes has allowed us to propose reasonable mechanistic pictures, which in general suggest a rate-limiting heterocyclization step.

### Experimental Section

**General Methods.** Melting points were determined on a Kofler-type microscope and are uncorrected. <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded at rt in CDCl<sub>3</sub>, at 300, 400, or 500 MHz and at 75, 100, or 125 MHz, respectively, using solvent peaks (CDCl<sub>3</sub>: 7.27 (D), 77.2 (C) ppm; D<sub>2</sub>O: 4.60 ppm) as internal reference. The assignment of chemical shifts is based on standard NMR experiments (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, DEPT, <sup>1</sup>H–<sup>1</sup>H COSY, HMQC, HMBC). In the NMR spectra, values with (\*) can be interchanged. Mass spectra were recorded on a LC/MS spectrometer with an API-ES ionization source. Elemental analyses were performed at CQO (CSIC, Spain). TLC was performed on silica F254 and detection by UV light at 254 nm or by charring with either ninhydrin, anisaldehyde, or phosphomolybdic–H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> dyeing reagents. Where anhydrous solvents were needed, they were purified following the usual procedures. In particular, anhyd DMF was critical for the outcome of the cyclization reaction and was either distilled at reduced pressure, bought from Aldrich (99.8%), or purified through a Pure solv PS-400-3-MD model. Column chromatography was performed on silica gel 60 (230 mesh).

**[(6'-Chloro-3'-pyridyl)methyl]-*N*-(cyclohex-3-enyl)carbamate (**6**).** Following the general procedure for the Curtius reaction (method A), to a solution of cyclohex-3-enecarboxylic acid (**3**) (216 mg, 1.71 mmol) in 6 mL of dry toluene were added dropwise Et<sub>3</sub>N (0.26 mL, 1.88 mmol, 1.1 equiv) and DPPA (0.44 mL, 2.05 mmol, 1.2 equiv). The reaction mixture was stirred for 20 min at rt and 60 min under reflux. 6-Chloropyridine-3-methanol (196 mg, 1.37 mmol, 0.8 equiv) was then added, and the resulting mixture was stirred under reflux for 17 h. Workup and flash chromatography (hexane/AcOEt, 32% to AcOEt) yielded compound **6** (329 mg, 90%) as a white solid: mp 82–4 °C; IR (KBr)  $\nu$  3428, 3310, 3029, 2920, 1687, 1537, 1461, 1239, 1111, 1048 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  8.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H2'), 7.68 (dd, *J* = 2.3 and 8.1 Hz, 1H, H4'), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H5'), 5.65 (m, 2H, H3, H4), 5.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.79 (br s, 1H, NH), 3.86 (br s, 1H, CHNH), 2.41 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H2A), 2.20–2.00 (m, 2H, H5), 2.00–1.80 (m, 2H, H2B, H6A), 1.70–1.50 (m, 1H, H6B); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  155.0 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ar), 150.7 (C3'), 149.0 (C2'), 138.4 (C4'), 131.2 (C6'), 126.6 (CH=CH, C4), 124.0 (CH=CH, C3), 123.8 (C5'), 62.6 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ar), 46.2 (C1), 31.5 (C2), 28.0 (C6), 23.3 (C5); MS (ES) *m/z* [M + 1]<sup>+</sup> 267.0, [M + 23]<sup>+</sup> 289.0. Anal. Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 58.54; H, 5.67; N, 10.50. Found: C, 58.76; H, 5.57; N, 10.43.

**Methyl *N*-(Cyclohex-3-enyl)carbamate (**7**).** Following the general procedure for the Curtius reaction (method A), a solution of cyclohex-3-enecarboxylic acid (**3**) (258 mg, 2.05 mmol) in dry toluene (6.4 mL, 0.32 M) was reacted with Et<sub>3</sub>N (0.33 mL, 2.46 mmol, 1.2 equiv) and DPPA (0.46 mL, 2.15 mmol, 1.05 equiv). After the solution was refluxed for 4 h, dry methanol (0.4 mL, 10.24 mmol, 5 equiv) and CuCl (13.6 mg, 0.14 mmol, 0.067 equiv) were added, followed by warming at 70 °C for 4 h. Workup and flash chromatography (hexane/AcOEt, 10%) gave carbamate **7** (243 mg, 76%) which showed spectroscopic data [<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  5.74–5.64 (m, 1H), 5.64–5.55 (m, 1H), 4.69 (br s, 1H), 3.94–3.76 (m, 1H, HCN), 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.42 (m, 1H), 2.24–2.02 (m, 2H), 1.96–1.80 (m, 2H), 1.66–1.50 (m, 1H)] identical to those described<sup>31</sup> for the same compound.

**Allyl *N*-(Cyclohex-3-enyl)carbamate (**8**).** Following the general procedure for the Curtius reaction (method A), to a solution of cyclohex-3-enecarboxylic acid (**3**) (309 mg, 2.45 mmol) in dry toluene (7.8 mL, 0.32 M) under argon were added recently distilled Et<sub>3</sub>N (0.41 mL, 2.94 mmol, 1.2 equiv) and DPPA (0.56 mL, 2.55 mmol, 1.04 equiv). The mixture was stirred at rt for 30 min. After 4 h at reflux, the mixture was cooled at rt, and anhydrous allylic alcohol (0.83 mL, 12.20 mmol, 5 equiv) and CuCl (22.3 mg, 0.09

(31) Moriarty, R. M.; Chany, C. J., II; Vaid, R. K.; Prakash, O.; Tuladhar, S. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2478.

equiv, 99.99%) were added. Then, the reaction was warmed at 100 °C, for 2 h. The mixture was cooled, mixed with an aqueous saturated solution of NaHCO<sub>3</sub>, and extracted with ethyl ether (4×). The organic phase was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated. The crude was purified by column chromatography (14% hexane/AcOEt) to yield carbamate **8** (331 mg, 74%) as a colorless oil: IR (film)  $\nu$  3326, 3026, 2922, 1697, 1534, 1235, 1047 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5.94 (ddt,  $J$  = 17.2, 10.5 and 5.3 Hz, 1H, H2'), 5.72–5.66 (m, 1H, H4), 5.64–5.57 (m, 1H, H3, 5.32 (dc,  $J$  = 17.2 and 1.5 Hz, 1H, H3'<sub>cis</sub>), 5.22 (dc,  $J$  = 10.4 and 1.4 Hz, 1H, H3'<sub>trans</sub>), 4.75 (br s, 1H, NH), 4.57 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.91–3.81 (m, 1H, H1), 2.40 (d,  $J$  = 17.4 Hz, 1H, H2A), 2.19–2.10 (m, 2H, H5), 1.95–1.84 (m, 2H, H2B, H6A), 1.64–1.53 (m, 1H, H6B); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  155.6 (NHCO), 133.0 (C2'), 126.8 (CH=CH, C4), 124.3 (CH=CH, C3), 117.4 (C3'), 65.2 (C1'), 46.1 (C1), 31.8 (C2), 28.3 (C6), 23.6 (C5); MS (ES)  $m/z$  [M + 1]<sup>+</sup> 182.1, [M + 23]<sup>+</sup> 204.1, [2M + 1]<sup>+</sup> 363.3, [2M + 23]<sup>+</sup> 385.0. Anal. Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>: C, 66.27; H, 8.34; N, 7.73. Found: C, 66.09; H, 8.25; N, 7.65.

**(Prop-2'-yn-1'-yl) N-(Cyclohex-3-enyl)carbamate (9).** Following the general procedure for the Curtius reaction (method A), a solution of cyclohex-3-enecarboxylic acid (**3**) (672 mg, 5.33 mmol) in dry toluene (16.6 mL, 0.32 M) was treated with Et<sub>3</sub>N (0.89 mL, 6.38 mmol, 1.2 equiv) and DPPA (1.21 mL, 5.61 mmol, 1.05 equiv) at 80 °C for 5 h. Then, propargylic alcohol (1.55 mL, 26.63 mmol, 5 equiv) and CuCl (55.7 mg, 0.56 mmol, 0.1 equiv) were added, and the mixture was refluxed for 4 h. Workup and flash chromatography (hexane/AcOEt, 10%) afforded compound **9** (777.3 mg, 81%) as white crystals: mp 64–6 °C; IR (KBr)  $\nu$  3301, 2947, 2130, 1717, 1686, 1543, 1434, 1273, 1052 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  5.74–5.52 (m, 2H, H3, H4), 4.85 (br s, 1H, NH), 4.68 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.94–3.76 (m, 1H, H1, CHNH), 2.47 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 1H, C≡CH), 2.40 (d,  $J$  = 17.1 Hz, 1H, H2), 2.26–2.02 (m, 2H, H5), 1.98–1.78 (m, 2H, H2', H6), 1.70–1.50 (m, 1H, H6'); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  154.8 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 126.9, 124.2 (C3, C4), 78.4 (C≡CH), 74.5 (C≡CH), 52.2 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 46.3 (CHN, C1), 31.7 (C2), 28.2 (C6), 23.5 (C5); MS (ES)  $m/z$  [M + 1]<sup>+</sup> 180.1, [M + 23]<sup>+</sup> 202.1. Anal. Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>: C, 67.02; H, 7.31; N, 7.82. Found: C, 66.98; H, 7.24; N, 8.06.

**Benzyl N-(c-3,4-Dibromocyclohex-1-yl)carbamate (12) and Benzyl N-(t-3,4-Dibromocyclohex-1-yl)carbamate (13).** Following the general procedure for the bromination, a solution of benzyl N-(cyclohex-3-enyl)carbamate (**5**)<sup>11</sup> (1.30 g, 5.62 mmol) in dry DCM (65 mL, 0.086 M) was reacted with Et<sub>4</sub>NBr (11.97 g, 10 equiv) and Br<sub>2</sub> (0.58 mL, 11.32 mmol, 2 equiv) at –78 °C for 2 h. Workup and column chromatography (hexane/Et<sub>2</sub>O, 10% to hexane/Et<sub>2</sub>O, 30%) gave compounds **12** (1.35 g, 61%) and **13** (546 mg, 25%). **12**: mp 78–81 °C; IR (KBr)  $\nu$  3278, 3065, 2931, 1720, 1688, 1549, 1452, 1278, 1249, 1055 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7.36 (s, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.94 (br s, 1H, NH), 4.2–4.0 (m, 2H, 2 × CHBr, H3, H4), 3.8–3.6 (m, 1H, H1, CHNH), 2.78 (br d,  $J$  = 13.5 Hz, 1H, H2), 2.5–2.4 (m, 1H, H5), 2.12–2.00 (m, 1H, H6), 2.0–1.8 (m, 2H, H5', H2'), 1.5–1.3 (m, 1H, H6'); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  155.5 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 136.4 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, *Cipso*), 128.7 (2 × CH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.4 (2 × CH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.2 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 67.0 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 55.1 (CHBr, C4),\* 53.1 (CHBr, C3),\* 48.5 (C1, CHN), 42.4 (br, C2), 33.9, 31.7 (br, C5, C6); MS (ES)  $m/z$  [M + 1]<sup>+</sup> 390.0/392.1/394.0, [M + 23]<sup>+</sup> 412.0/414.0/415.9. Anal. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>: C, 42.99; H, 4.38; N, 3.58. Found: C, 42.61; H, 4.40; N, 3.72. **13**: oil; IR (film)  $\nu$  3322, 3033, 2950, 1695 (v br), 1533, 1454, 1279, 1234, 1043 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7.37 (s, 5H, Ar), 5.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.69 (br s, 1H, NH), 4.64 (m, 1H, CHBr, H3),\* 4.60 (m, 1H, CHBr, H4),\* 4.17–4.00 (m, 1H, H1, CHNH), 2.65–2.50 (m, 1H, H5), 2.39–2.19 (m, 2H, H2), 2.07–1.87 (m, 2H, H5', H6), 1.84–1.67 (m, 1H, H6'); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  155.6 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 136.6 (*Cipso*), 128.6 (2xCH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.2 (3xCH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 66.8 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 52.2 (CHBr, C4),\* 51.7 (CHBr, C3),\* 45.6 (CHN,

C1), 35.2 (br, C2), 28.4 (C5), 27.6 (C6); MS (ES)  $m/z$  [M + 23]<sup>+</sup> 412.0/414.0/416.0. Anal. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>: C, 42.99; H, 4.38; N, 3.58. Found: C, 42.79; H, 4.40; N, 3.71.

**(6'-Chloro-3'-pyridyl)methyl N-(c-3,4-Dibromocyclohex-1-yl)carbamate (14) and (6'-Chloro-3'-pyridyl)methyl N-(t-3,4-Dibromocyclohex-1-yl)carbamate (15).** Following the general procedure for the bromination, to a solution of compound **6** (1.12 g, 4.23 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) was added Et<sub>4</sub>NBr (9.05 g, 43.06 mol, 10.2 equiv). After being stirred for some minutes at rt, the reaction vessel was placed in a dry ice–acetone bath at –78 °C. Then, bromine (0.44 mL, 8.59 mol, 2.03 equiv) was added. The reaction was pursued for 3 h stirring at –78 °C. Workup and flash chromatography (hexane/AcOEt, 30% to AcOEt) gave products **14** (1.06 g, 59%) and **15** (537 mg, 30%), both isolated as white crystalline solids. **14**: mp 107–9 °C; IR (KBr)  $\nu$  3358, 3045, 2939, 1693, 1531, 1463, 1276, 1107, 1046 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.39 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H, H2'), 7.67 (dd,  $J$  = 2.4 and 8.1 Hz, 1H, H4'), 7.34 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, H5'), 5.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 5.05–4.95 (br s, 1H, NH), 4.24–4.0 (m, 2H, H3, H4, CHBr), 3.8–3.6 (m, 1H, CHNH), 2.78 (d,  $J$  = 13.5 Hz, 1H, H2A), 2.5–2.4 (m, 1H, H5A), 2.1–1.8 (m, 3H, H2B, H5B, H6A), 1.7–1.5 (m, 1H, H6B); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  154.8 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ar), 151.0 (C3'), 149.2 (C2'), 138.8 (C4'), 130.9 (C6'), 124.1 (C5'), 63.1 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ar), 54.7 (C3, CHBr),\* 52.9 (C4, CHBr),\* 48.3 (C1, CHNH), 42.1 (br, C2), 33.7 (br, C5), 31.5 (C6); MS (ES)  $m/z$  [M + 1]<sup>+</sup> 426.9. Anal. Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>2</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 36.61; H, 3.54; N, 6.57. Found: C, 37.17; H, 3.69; N, 6.23. **15**: mp 92–95 °C; IR (KBr)  $\nu$  3312, 3040, 2949, 1703, 1534, 1461, 1235, 1104, 1045 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.40 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H, H2'), 7.68 (dd,  $J$  = 8.0, 1.9 Hz, 1H, H4'), 7.34 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, H5'), 5.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.80–4.67 (br s, 1H, NH), 4.68–4.56 (m, 2H, H3, H4, CH-Br × 2), 4.17–3.95 (m, 1H, H1, CH-NH), 2.65–2.49 (m, 1H, H5A), 2.0–2.18 (m, 2H, 2 × H2), 2.08–1.97 (m, 1H, H5B), 1.97–1.85 (m, 1H, H6A), 1.76 (qd,  $J$  = 12.4, 3.6 Hz, 1H, H6B); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  154.9 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ar), 151.2 (C3'), 149.4 (CH, C2'), 138.8 (CH, C4'), 131.0 (C6'), 124.1 (CH, C5'), 63.1 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ar), 51.8 (CHBr, C3),\* 51.3 (CHBr, C4),\* 45.5 (CH-N, C1), 34.8 (CH<sub>2</sub>, C2), 28.1 (CH<sub>2</sub>, C5), 27.3 (CH<sub>2</sub>, C6); MS (ES)  $m/z$  [M + 1]<sup>+</sup> 426.9. Anal. Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>2</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 36.61; H, 3.54; N, 6.57. Found: C, 36.35; H, 3.69; N, 6.34.

**Methyl N-(3-c,4-t-Dibromocyclohex-1-yl)carbamate (16) and Methyl N-(3-t,4-c-Dibromocyclohex-1-yl)carbamate (17).** Following the general procedure for the bromination, a solution of compound **7** (362 mg, 2.34 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (27 mL, 0.09 M) was treated with Et<sub>4</sub>NBr (4.92 g, 23.36 mmol, 10 equiv) and Br<sub>2</sub> (0.24 mL, 4.67 mmol, 2 equiv) for 3 h at –78 °C. Workup and flash chromatography (hexane/AcOEt, 15%) gave compound **16** (382 mg, 52%) and its isomer **17** (221 mg, 30%). **16**: white solid; mp 97–9 °C; IR (KBr)  $\nu$  3301, 2947, 1719, 1692, 1548, 1447, 1278, 1048 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  4.83 (br s, NH), 4.16 (td,  $J$  = 9.4, 3.9 Hz, 1H, H3), 4.09 (td,  $J$  = 9.5, 3.9 Hz, 1H, H4), 3.78–3.60 (m, 1H, H1), 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.78 (dm, 1H,  $J$  = 13.5 Hz, 1H, H2<sub>eq</sub>), 2.56–2.45 (m, 1H, H5<sub>eq</sub>), 2.12–2.00 (m, 1H, H6<sub>eq</sub>), 2.00–1.90 (m, 1H, H5<sub>ax</sub>), 1.90–1.78 (m, 1H, H2<sub>ax</sub>), 1.49–1.30 (m, 1H, H6<sub>ax</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  156.1 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.2 (CHBr, C3), 53.3 (CHBr, C4), 52.2 (OCH<sub>3</sub>), 48.4 (CHN, C1), 42.5 (br, C2), 34.1 (br, C5), 31.8 (C6); MS (ES)  $m/z$  [M + 1]<sup>+</sup> 315.9, [M + 23]<sup>+</sup> 337.9. Anal. Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>: C, 30.50; H, 4.16; N, 4.45. Found: C, 30.42; H, 3.95; N, 4.50. **17**: white solid; mp 104–6 °C; IR (KBr)  $\nu$  3340, 2951, 1694, 1542, 1434, 1320, 1059 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  4.94 (br s, NH), 4.64–4.59 (m, 1H, H3), 4.58–4.53 (m, 1H, H4), 4.12–3.92 (m, 1H, H1), 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.55 (ddt,  $J$  = 15.2, 12.1, 3.4 Hz, 1H, H5<sub>ax</sub>), 2.38–2.24 (m, 1H, H2<sub>ax</sub>), 2.18 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1H, H2<sub>eq</sub>), 2.04–1.94 (m, 1H, H5<sub>eq</sub>), 1.88 (br d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H, H6<sub>eq</sub>), 1.73 (dtd,  $J$  = 12.4, 12.3, 3.3 Hz, 1H, H6<sub>ax</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  156.3 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 52.3 (OCH<sub>3</sub>), 52.2 (CHBr, C4), 51.7 (CHBr, C3), 45.4 (CHN, C1), 35.2 (C2), 28.3



(C5), 27.6 (C6); MS (ES)  $m/z$   $[M + 1]^+$  315.9,  $[M + 23]^+$  337.9. Anal. Calcd for  $C_8H_{13}Br_2NO_2$ : C, 30.50; H, 4.16; N, 4.45. Found: C, 30.21; H, 4.07; N, 4.32.

**Allyl N-(3-*c*,4-*t*-Dibromocyclohex-1-yl)carbamate (18) and Allyl N-(3-*t*,4-*c*-Dibromocyclohex-1-yl)carbamate (19).** Following the general procedure for the bromination, to a solution of compound **8** (114 mg, 0.63 mmol) in dry  $CH_2Cl_2$  (7.5 mL, 0.08 M) was added  $Et_4NBr$  (1.33 g, 6.31 mmol, 10 equiv), and the resulting solution was stirred under argon at rt. After 30 min, the solution was cooled at  $-78^\circ C$ , and then  $Br_2$  (0.04 mL, 0.69 mmol, 1.1 equiv) was added. After 70 min, the temperature was allowed to rise, and workup was performed as usual. Flash chromatography (hexane/AcOEt, 10%) gave 3-*cis*,4-*trans*-dibromide **18** (130 mg, 61%) and 3-*trans*,4-*cis*-dibromide **19** (71 mg, 33%). **18**: oil; IR (film)  $\nu$  3323, 3080, 2948, 1701, 1530, 1274, 1047  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$  5.98–5.86 (m, 1H, H2'), 5.31 (dq,  $J = 17.2$  and 1.5 Hz, 1H, H3'<sub>cis</sub>), 5.23 (dm,  $J = 10.4$  Hz, 1H, H3'<sub>trans</sub>), 4.87 (br s, 1H, NH), 4.56 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H,  $CH_2O$ ), 4.21–4.05 (m, 2H, H3, H4), 3.77–3.66 (m, 1H, H1), 2.79 (dm,  $J = 13.5$  Hz, 1H, H2A), 2.55–2.48 (m, 1H, H5A), 2.11–2.04 (m, 2H, H6A), 2.00–1.82 (m, 2H, H5B, H2B), 1.46–1.34 (m, 1H, H6B);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 125 MHz)  $\delta$  155.3 (NHCO<sub>2</sub>), 132.8 (C2'), 118.2 (C3'), 65.9 (C1'), 55.0, 53.1 (C3, C4), 48.4 (C1), 42.2 (C2), 33.7 (C5), 31.7 (C6); MS (ES)  $m/z$   $[M + 1]^+$  339.9/341.9/343.9,  $[M + 23]^+$  361.9/363.9/365.9. Anal. Calcd for  $C_{10}H_{15}Br_2NO_2$ : C, 35.22; H, 4.43; N, 4.11. Found: C, 34.94; H, 4.31; N, 4.02. **19**: oil; IR (KBr)  $\nu$  3322, 3080, 2950, 1700, 1533, 1278, 1235, 1044  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6.00–5.85 (m, 1H, H2'), 5.32 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H, H3'<sub>cis</sub>), 5.22 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H, H3'<sub>trans</sub>), 4.68 (br s, 1H, NH), 4.64 (s with multiplicity, 1H, H3\*), 4.62–4.54 (m, 3H,  $CH_2O + H4^*$ ), 4.14–4.00 (m, 1H, H1), 2.58 (ddt,  $J = 15.5, 12.3$ , and 3.4 Hz, 1H, H5A), 2.38–2.29 (m, 1H, H2A), 2.24 (dm,  $J = 14.4$  Hz, 1H, H2B), 2.02 (dm,  $J = 15.4$  Hz, 1H, H5B), 1.98–1.88 (m, 1H, H6A), 1.76 (dc,  $J = 12.4$  and 3.5 Hz, 1H, H6B);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  155.5 (NHCO<sub>2</sub>), 133.0 ( $-CH=CH_2$ ), 118.0 ( $-CH=CH_2$ ), 65.8 ( $CH_2-O$ ), 52.2, 51.7 (C3, C4), 45.6 (C1), 35.3 (C2), 28.4 (C5), 27.7 (C6); MS (ES)  $m/z$   $[M + 1]^+$  339.9/341.9/343.9,  $[M + 23]^+$  361.9/363.9/365.9. Anal. Calcd for  $C_{10}H_{15}Br_2NO_2$ : C, 35.22; H, 4.43; N, 4.11. Found: C, 35.40; H, 4.28; N, 4.25.

**Prop-2'-yn-1'-yl N-(3-*c*,4-*t*-Dibromocyclohex-1-yl)carbamate (20) and Prop-2'-yn-1'-yl N-(3-*t*,4-*c*-Dibromocyclohex-1-yl)carbamate (21).** Following the general procedure for the bromination, a solution of compound **9** (330 mg, 1.84 mmol) in dry  $CH_2Cl_2$  (21 mL, 0.09 M) was reacted with  $Et_4NBr$  (3.88 g, 18.5 mmol, 10 equiv) and  $Br_2$  (0.19 mL, 3.71 mmol, 2 equiv) at  $-78^\circ C$  for 2.5 h. Workup and flash chromatography (hexane/AcOEt, 13%) gave 3-*cis*,4-*trans*-dibromide **20** (349 mg, 56%) and 3-*trans*,4-*cis*-dibromide **21** (201 mg, 32%). **20** (white solid): mp 81–2  $^\circ C$ ; IR (KBr)  $\nu$  3413, 3240, 2957, 2134, 1716, 1519, 1452, 1276, 1220, 1053  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$  5.08 (br s, 1H, NH), 4.66 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H,  $CH_2O$ ), 4.20–4.12 (m, 1H, H3), 4.12–4.04 (m, 1H, H4), 3.76–3.65 (m, 1H, H1), 2.80–2.73 (dm,  $J = 13.6$  Hz, 1H, H2<sub>eq</sub>), 2.53–2.46 (m, 2H,  $HC\equiv C$ , H5<sub>eq</sub>), 2.09–2.02 (m, 1H, H6<sub>eq</sub>), 1.99–1.83 (m, 2H, H5<sub>ax</sub>, H2<sub>ax</sub>), 1.46–1.35 (m, 1H, H6<sub>ax</sub>);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 125 MHz)  $\delta$  154.6 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 78.2 (C $\equiv$ CH), 75.0 (C $\equiv$ CH), 54.9 (CHBr, C4), 53.0 (CHBr, C3), 52.7 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 48.5 (CHN, C1), 41.9 (br, C2), 33.5 (br, C5), 31.5 (C6); MS (ES)  $m/z$   $[M + 1]^+$  337.9/339.9/341.9,  $[M + 23]^+$  359.9/361.9/363.9. Anal. Calcd for  $C_{10}H_{13}Br_2NO_2$ : C, 35.43; H, 3.86; N, 4.13. Found: C, 35.40; H, 3.9; N, 4.13. **21**: oil; IR (film)  $\nu$  3402, 3298, 2949, 2125, 1702, 1537, 1435, 1279, 1236, 1050  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4.82 (br d,  $J = 6.4$  Hz, 1H, NH), 4.65 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H,  $CH_2O$ ), 4.63–4.59 (m, 1H, H3), 4.58–4.53 (m, 1H, H4), 4.09–3.96 (m, 1H, H1), 2.58–2.48 (m, 1H, H5<sub>eq</sub>), 2.47 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H,  $HC\equiv C$ ), 2.32 (ddd,  $J = 14.3, 11.1, 3.2$  Hz, 1H, H2<sub>ax</sub>), 2.19 (dm,  $J = 14.4$  Hz, 1H, H2<sub>eq</sub>), 1.98 (dm,  $J = 13.8$  Hz, 1H, H5<sub>ax</sub>), 1.93–1.84 (m, 1H, H6<sub>eq</sub>), 1.74 (dtd,  $J = 12.4, 12.2, 3.7$  Hz, 1H, H6<sub>ax</sub>);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  154.6

(NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 78.3 (C $\equiv$ CH), 74.8 (C $\equiv$ CH), 52.5, 52.2 (2 C, C3, C4), 51.6 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 45.6 (CHN, C1), 35.0 (C2), 28.3 (C5), 27.4 (C6); MS (ES)  $m/z$   $[M + 1]^+$  337.9/339.9/341.9,  $[M + 23]^+$  359.9/361.9/363.9. Anal. Calcd for  $C_{10}H_{13}Br_2NO_2$ : C, 35.43; H, 3.86; N, 4.13. Found: C, 35.60; H, 3.83; N, 4.08.

**Heterocyclization of *tert*-Butyl N-(*c*-3,4-*t*-Dibromocyclohex-1-yl)carbamate (10).** Following the general procedure for the heterocyclization reaction, dibromide **10**<sup>12</sup> (304 mg, 0.85 mmol) in DMF (9 mL) was reacted with NaH (52 mg, 1.30 mmol). After 1 h at  $0^\circ C$  and 1 h at rt, more NaH (69 mg, 1.72 mmol, 2.0 equiv) was added. After 5 h, the reaction was complete. Workup and column chromatography (hexane/Et<sub>2</sub>O, 15%, and AcOEt) afforded 2-*exo*-bromo-7-[(*tert*-butoxy)carbonyl]-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (**2**) [ $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  4.38, 4.31 (2 br s, 2H, H1, H4), 3.99 (dd,  $J = 7.4, 3.4$  Hz, 1H, H2), 2.28 (dm,  $J = 13.8$  Hz, 1H, H3<sub>exo</sub>), 2.18 (dd,  $J = 13.9, 7.4$  Hz, 1H, H3<sub>endo</sub>), 1.96–1.77 (m, 1H), 1.77–1.68 (m, 1H), 1.47 (s, 9H, *t*-Bu), 1.44–1.23 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  155.0, 79.9 (C–O), 63.9, 55.7 (br) (C1, C4), 49.7 (br, C2), 43.6 (C3), 28.3 (*t*-Bu, C5, C6)]<sup>12</sup> (122 mg, 52%) and 3a,4,5,7a-tetrahydro-2(3*H*)-benzooxazolone (**22**) [ $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  6.14–6.20 (m, 2H, NH, H6), 5.84–5.80 (m, 1H, H7), 4.92–4.89 (m, 1H, H7a), 4.02–3.95 (td,  $J = 7.6, 4.0$  Hz, 1H, H3a), 2.27–2.20 (m, 1H, H5), 2.03–1.82 (m, 2H, H4, H5'), 1.75–1.63 (m, 1H, H4');  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  160.4, 134.3, 122.6, 72.4, 51.1, 25.6, 20.7]<sup>16</sup> (30 mg, 25%).

**7-[(Benzyloxy)carbonyl]-*exo*-2-bromo-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (23).** Following the general procedure for the heterocyclization reaction, dibromide **12** (385 mg, 0.99 mmol) in dry DMF was reacted with NaH (55 mg, 1.38 mmol, 1.40 equiv) and stirred for 31 h. Then, more NaH (22.8 mg, 0.57 mmol, 0.56 equiv) was added, and after 18 h, the reaction was complete. Workup and column chromatography ( $CH_2Cl_2$ ) gave compound **23** (220 mg, 72%): white solid; mp 50–53  $^\circ C$ ; IR (KBr)  $\nu$  3436, 3032, 2955, 1690, 1434, 1318, 1158, 1103  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.41–7.28 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.16 (s, 2H,  $CH_2O$ ), 4.52 (br s, 1H, CH–N, H1),\* 4.40 (br s, 1H, CHN, H4),\* 4.02 (dd,  $J = 7.3, 3.3$  Hz, 1H, H2), 2.33 (dm,  $J = 13.8$  Hz, 1H, H3<sub>exo</sub>), 2.22 (dd,  $J = 13.8, 7.3$  Hz, 1H, H3<sub>endo</sub>), 1.99–1.83 (m, 1H, H6), 1.83–1.66 (m, 1H, H5), 1.50–1.41 (m, 1H, H6'), 1.39–1.28 (m, 1H, H5');  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  155.5 (NHCOOCH<sub>2</sub>Ph), 136.7 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, *Cipso*), 128.6 (2  $\times$  CH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.2 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.1 (2  $\times$  CH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 67.2 (NHCOOCH<sub>2</sub>Ph), 64.2 (C1), 56.2 (C4), 49.7 (br, C2), 43.5 (br, C3), 28.3 (br, 2C, C5, C6); MS (ES)  $m/z$   $[M + 1]^+$  309.9/311.9,  $[M + 23]^+$  331.9/333.9. Anal. Calcd for  $C_{14}H_{16}BrNO_2$ : C, 54.21; H, 5.20; N, 4.52. Found: C, 54.05; H, 5.08; N, 4.64.

***exo*-2-Bromo-7-[(6'-chloropyridin-3'-yl)methyloxy]carbonyl]-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (24).** Following the general procedure for the heterocyclization reaction, to a solution of carbamate **14** (263 mg, 0.617 mmol) in dry DMF (13 mL, 0.049 M) cooled at  $0^\circ C$  was added NaH (51.9 mg, 1.30 mmol, 2.1 equiv, 60% dispersion in oil) in portions, and then the temperature of the bath was allowed to reach rt. After 27 h, usual workup and column chromatography (hexane/AcOEt, 25%) yielded compound **24** (133 mg, 63%) as a white solid: mp 78–80  $^\circ C$ ; IR (KBr)  $\nu$  2953, 1709, 1461, 1315, 1097  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.42 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H2'), 7.71 (dd,  $J = 8.2, 2.3$  Hz, 1H, H4'), 7.33 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H5'), 5.14 (s, 2H,  $CH_2O$ ), 4.48 (br s, 1H, CHN, H1),\* 4.42 (br s, 1H, CHN, H4),\* 4.02 (dd,  $J = 7.1, 3.5$  Hz, 1H, H2), 2.35–2.15 (m, 2H, H3), 2.01–1.82 (m, 1H, H6A) 1.81–1.62 (m, 1H, H5A), 1.53–1.41 (m, 1H, H6B), 1.40–1.37 (m, 1H, H5B);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  154.6 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ar), 151.2 (C3'), 149.4 (C2'), 138.9 (C4'), 131.2 (C6'), 124.2 (C5'), 64.1 (C1), 63.6 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ar), 56.1 (C4), 49.6 (C2), 43.3 (C3), 28.3 (C6),\* 28.1 (C5);\* MS (ES)  $m/z$  265.0  $[M - 79]$ , 345.0/347.0  $[M + 1]^+$ , 367.0/368.9  $[M + 23]^+$ . Anal. Calcd for  $C_{13}H_{14}BrClN_2O_2$ : C, 45.18; H, 4.08; N, 8.11. Found: C, 45.40; H, 4.08; N, 8.34.

***exo*-2-Bromo-7-[(methoxy)carbonyl]-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (25).** Following the general procedure for the heterocyclization reaction, a solution of compound **16** (341 mg, 1.08 mmol) in dry



DMF (22 mL, 0.05 M) was reacted with NaH (55 mg, 1.37 mmol, 1.26 equiv) for 25 h at rt. Workup and column chromatography (hexane/AcOEt, 15%) afforded recovered starting material **16** (10 mg) and **25** [197 mg, 78% (80%, taking into account the unreacted starting material)]: oil; IR (film)  $\nu$  2953, 1707, 1447, 1369, 1319, 1235, 1190, 1158, 1101  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  4.46 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H, H1), 4.40 (t,  $J$  = 4.5 Hz, 1H, H4), 4.01 (dd,  $J$  = 7.4, 4.5 Hz, 1H, H2), 3.72 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.31 (dm,  $J$  = 14.0 Hz, 1H, H3<sub>exo</sub>), 2.21 (dd,  $J$  = 14.0, 7.4 Hz, 1H, H3<sub>endo</sub>), 1.90 (tdd,  $J$  = 12.1, 5.2, 3.7 Hz, 1H, H6<sub>exo</sub>), 1.83–1.68 (m, 1H, H5<sub>exo</sub>), 1.51–1.40 (m, 1H, H6<sub>endo</sub>), 1.39–1.28 (m, 1H, H5<sub>endo</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  156.2 ( $\text{NHCOC}_2\text{H}_5$ ), 64.2 ( $\text{CHN}$ , C1), 56.2 ( $\text{CHN}$ , C4), 52.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 49.4 ( $\text{CHBr}$ , C2), 43.7 (C3), 28.4 (2 C, C5, C6); MS (ES)  $m/z$  [ $\text{M} + 1$ ]<sup>+</sup> 234.1, [ $\text{M} + 23$ ]<sup>+</sup> 256.0, [ $2\text{M} + 23$ ]<sup>+</sup> 491.0. Anal. Calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ : C, 41.05; H, 5.17; N, 5.98. Found: C, 40.89; H, 5.12; N, 5.75.

**exo-2-Bromo-7-(allyloxycarbonyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (26).** Following the general procedure for the heterocyclization reaction, dibromide **18** (108 mg, 0.32 mmol) in DMF (6.5 mL) was reacted with NaH (14 mg, 0.36 mmol). After 1 h at 0 °C and 20 h at rt, more NaH (7.8 mg, 0.19 mmol, 0.61 equiv) was added. After 22 h, starting material was still visible by NMR, so more NaH was added (7.8 mg, 0.19 mmol, 0.61 equiv), after which time the reaction had finished within 2 h. Workup as usual and column chromatography (hexane/AcOEt, 10%) afforded 2-*exo*-bromo-7-(allyloxycarbonyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane **26** (48 mg, 58%). **26**: oil; IR (film)  $\nu$  3015, 2950, 1707, 1441, 1312, 1091  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  5.99–5.89 (m, 1H, H2'), 5.32 (dm,  $J$  = 17.2 Hz, 1H, H3'<sub>cis</sub>), 5.21 (dm,  $J$  = 10.4 Hz, 1H, H3'<sub>trans</sub>), 4.60 (dm,  $J$  = 5.6 Hz, 2H, 2  $\times$  H1'), 4.48 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1H, H1), 4.43–4.38 (m, 1H, H4), 4.01 (dd,  $J$  = 7.4, 3.0 Hz, 1H, H2), 2.30 (dm,  $J$  = 13.9 Hz, 1H, H3<sub>exo</sub>), 2.21 (dd,  $J$  = 14.0, 7.5 Hz, 1H, H3<sub>endo</sub>), 1.94–1.85 (m, 1H, H6<sub>exo</sub>), 1.81–1.70 (m, 1H, H5<sub>exo</sub>), 1.48–1.41 (m, 1H, H6<sub>endo</sub>), 1.38–1.30 (m, 1H, H5<sub>endo</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  155.3 ( $\text{NHCOC}_2\text{H}_5$ ), 133.0 (C2'), 117.6 (C3'), 66.0 (C1'), 64.1 (C1), 56.1 (C4), 49.4 (C2), 43.5 (C3), 28.2 (2 C, C5, C6); MS (ES)  $m/z$  [ $\text{M} + 1$ ]<sup>+</sup> 260.0/262.0, [ $\text{M} + 23$ ]<sup>+</sup> 282.0/284.0, [ $2\text{M} + 23$ ]<sup>+</sup> 541.0/543.0/545.0. Anal. Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$ : C, 46.17; H, 5.42; N, 5.38. Found: C, 46.35; H, 5.31; N, 5.24.

**3-((1SR,3SR,4SR)-3,4-Dibromocyclohexyl)-4-methyleneoxazolidin-2-one (27).** Following the general procedure for the heterocyclization reaction, a solution of dibromide **20** (30 mg, 0.09 mmol) in dry DMF (0.9 mL, 0.1 M) was reacted with NaH (4.3 mg, 0.11 mmol, 1.2 equiv) at rt for 4.5 h, until starting material disappeared (TLC). Workup and column chromatography (hexane/AcOEt, 15%) yielded compound **27** (12.6 mg, 42%): oil; IR (film)  $\nu$  3150, 2953, 1740, 1662, 1377, 1235  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4.82 (t,  $J$  = 2.3 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.24 (dt,  $J$  = 3.3, 2.6 Hz, 1H, =CHA), 4.15 (dt,  $J$  = 3.4, 2.1 Hz, 1H, =CHB), 4.06–4.01 (m, 2H, H3, H4), 3.65 (tt,  $J$  = 12.4, 3.9 Hz, 1H, H1), 2.79 (dt,  $J$  = 13.1, 12.2 Hz, 1H, H2<sub>ax</sub>), 2.60 (dc,  $J$  = 13.9, 3.7 Hz, 1H, H5<sub>ec</sub>), 2.50 (dtd,  $J$  = 13.1, 3.9, 2.8 Hz, 1H, H2<sub>eq</sub>), 2.35 (dtd,  $J$  = 12.5, 13.3, 3.7 Hz, 1H, H6<sub>ax</sub>), 2.04–1.90 (m, 1H, H5<sub>ax</sub>), 1.82 (dm,  $J$  = 13.2 Hz, 1H, H6<sub>eq</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  156.2 ( $\text{NCO}_2\text{CH}_2$ ), 140.2 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 81.3 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 66.9 ( $\text{NCO}_2\text{CH}_2$ ), 55.0, 53.9 (2 C, C3, C4), 51.4 (C1), 39.3 (C2), 36.4 (C5), 28.1 (C6); MS (ES)  $m/z$  [ $\text{M} + 1$ ]<sup>+</sup> 337.9/339.9/341.9, [ $\text{M} + 23$ ]<sup>+</sup> 359.9/361.9/363.7, [ $2\text{M} + 23$ ]<sup>+</sup> 698.7/700.7/702.8. Anal. Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{NO}_2$ : C, 35.43; H, 3.86; N, 4.13. Found: C, 35.54; H, 3.90; N, 3.97. Compound **27** slowly isomerizes to **3-[(1SR,3SR,4SR)-3,4-dibromocyclohexyl]-4-methyloxazol-2(3H)-one (28)** as detected after storage for 5 months at 5–20 °C and isolation by flash chromatography (1%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ): oil; IR (film)  $\nu$  2926, 2342, 2360, 1738, 1444  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6.54 (q,  $J$  = 1.6 Hz, 1H, H5'), 4.06–4.01 (m, 2H, H3, H4), 3.66 (tt,  $J$  = 12.4, 4.0 Hz, 1H, H1), 2.90–2.80 (m, 1H, H2<sub>ax</sub>), 2.61 (dm,  $J$  = 14.0 Hz, 1H, H5<sub>ec</sub>), 2.55–2.49 (dm,  $J$  = 13.1 Hz, 1H, H2<sub>eq</sub>), 2.47–2.34 (m, 1H, H6<sub>ax</sub>), 2.02 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.00–1.90 (m, 1H, H5<sub>ax</sub>), 1.84

(dm,  $J$  = 13.3 Hz, 1H, H6<sub>eq</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  155.1 ( $\text{NCO}_2$ ), 124.0 (C5'), 123.4 (C4'), 54.7 (C3\*), 53.6 (C4\*), 52.0 (C1), 40.8 (C2), 36.4 (C5), 29.6 (C6), 9.7 ( $\text{CH}_3$ ); MS (ES)  $m/z$  255.9/257.9/259.9, [ $\text{M} + 1$ ]<sup>+</sup> 337.6/339.6/341.9, [ $\text{M} + 23$ ]<sup>+</sup> 359.9/361.6/363.6, [ $2\text{M} + 23$ ]<sup>+</sup> 696.5/698.5/700.5/702.5/704.7. Anal. Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{NO}_2$ : C, 35.43; H, 3.86; N, 4.13. Found: C, 35.18; H, 3.89; N, 3.94.

**7-Acetyl-*exo*-2-bromo-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (30).** (A) **From Compound 2.** To a solution of bromide **2** (50 mg, 0.18 mmoles) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) was added TFA (0.27 mL, 3.63 mmol, 20 equiv). The mixture was allowed to react at rt during 6 h, and then the solvent was evaporated at reduced pressure, avoiding warming over 35 °C. The residue was dissolved in a satd aq  $\text{K}_2\text{CO}_3$  solution and extracted with  $\text{CHCl}_3$  (3 $\times$ ). The organic phases were then dried over  $\text{K}_2\text{CO}_3$  and the solvents evaporated at  $T < 35$  °C. The resulting crude, showing spectroscopic data [ $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  4.12 (dd,  $J$  = 6.9, 2.7 Hz, 1H, H2), 3.78–3.71 (m, 2H, H1, H4), 2.20 (dd,  $J$  = 14.4, 6.9 Hz, 1H, H3-*endo*), 2.04 (ddt,  $J$  = 14.4, 5.2, 2.7 Hz, 1H, H3-*exo*), 1.91 (br s, 1H, NH), 1.78 (tdd,  $J$  = 12.2, 5.2, 3.2 Hz, 1H), 1.69–1.56 (m, 1H), 1.34–1.13 (m, 2H)] identical to those described in the literature for *exo*-2-bromo-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (**29**),<sup>12</sup> was then submitted to standard acetylation conditions [pyridine (2 mL),  $\text{Ac}_2\text{O}$  (2 mL)] during 17 h. The reagents were then coevaporated with toluene at reduced pressure, and the crude was purified by chromatographic column using silica gel and AcOEt/MeOH/ $\text{NH}_3$  (6:94:0.3) as eluent, yielding compound **30** (30 mg, 76%) of as a white solid: mp 64–6 °C; IR (KBr)  $\nu$  2952, 1643, 1449, 1419  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4.79 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H, H1) (minor invertomer), 4.72 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 1H, H4) (major invertomer), 4.27 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H, H1) (major invertomer), 4.21 (t,  $J$  = 4.2 Hz, 1H, H4) (minor invertomer), 4.07 (dd,  $J$  = 3.6, 6.8 Hz, 1H, H2) (major invertomer), 4.03 (dd,  $J$  = 3.8, 6.6 Hz, 1H, H2) (minor invertomer), 2.31–2.26 (m, 2H, H3) (minor invertomer), 2.23–2.17 (m, 2H, H3) (major invertomer), 2.11 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ) (major invertomer), 2.07 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ) (minor invertomer), 1.96–1.83 (m, H6 *exo*, both invertomers), 1.78–1.65 (m, 1H, H5 *exo*, both invertomers), 1.56–1.47 (m, 1H, H6 *endo*, major invertomer), 1.45–1.39 (m, H6 *endo*, H5 *endo*, minor invertomer), 1.35–1.27 (m, 1H, H5 *endo*, major invertomer);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  167.7 ( $\text{NCOCH}_3$ ), 64.7 (C1, major invertomer), 61.1 (C1, minor invertomer), 56.7 (C4, minor invertomer), 53.0 (C4, major invertomer), 50.4 (C2, major invertomer), 48.2 (C2, minor invertomer), 44.5 (C3, minor invertomer), 42.8 (C3, major invertomer), 29.5 (C6, minor invertomer), 28.9 (C6, major invertomer), 27.7 (C5, major invertomer), 27.0 (C5, minor invertomer), 21.7 (major invertomer) and 21.5 (major invertomer) ( $\text{COCH}_3$ ); MS (ES)  $m/z$  [ $\text{M} + 1$ ]<sup>+</sup> 218.1/220.1, [ $\text{M} + 23$ ]<sup>+</sup> 240.1/242.1. Anal. Calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{BrNO}$ : C, 44.06; H, 5.55; N, 6.42. Found: C, 43.78; H, 5.40; N, 6.33. (B) **From Compound 41.** To a solution of 2,2,2-trifluoroacetamide **41** (161 mg, 0.59 mmol) in MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (7:3, 10 mL) was added  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (416 mg, 3.00 mmol, 5 equiv), and the mixture was stirred for 21 h at rt. The solvent was removed, and the residue was suspended in an aqueous saturated solution of  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , and extracted with  $\text{CHCl}_3$  (5 $\times$ ). The organic phase was dried, filtered, and evaporated. The crude was acetylated under the usual conditions [pyridine (2 mL),  $\text{Ac}_2\text{O}$  (2 mL), rt, 50 h). After solvent removal, the crude was purified by flash chromatography (AcOEt/MeOH/ $\text{NH}_3$ , 94:6:4) giving compound **30** (93 mg, 72%).

**7-[(*tert*-Butoxy)carbonyl]-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ene (31).** To a solution of bromide **2** (175 mg, 0.63 mmol) in dry THF (8 mL, 0.08 M) under argon, at rt, was added *t*-BuOK (84 mg, 0.71 mmol, 1.12 equiv), and the suspension was refluxed for 3.5 h. Then, further *t*-BuOK (38 mg, 0.32 mmol, 0.5 equiv) was added, and the reflux was continued for 1.5 h. The mixture was cooled at rt, brine was added, and the mass was extracted with ethyl ether (3 $\times$ ). The organic layer was dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered, and evaporated. The crude was submitted to column chromatography (hexane/AcOEt, 5%), to give compound **31** (96 mg, 78%) [ $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300

(MHz)  $\delta$  6.22 (s, 2H, H2, H3), 4.65 (s, 2H, H1, H4), 1.84 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 2 H), 1.42 [s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.09 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2 H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  155.3 (NHCOO), 134.8 (2C, C2, C3), 79.8 [OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 59.7 (2C, C1, C4), 28.4 [OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 24.0 (2C, C5, C6)] identical to those described in the literature for the same compound.<sup>14</sup>

**7-Carbomethoxy-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ene (32).** To a solution of bromide **25** (100 mg, 0.43 mmol) of in dry THF (7 mL, 0.06 M) was added *t*-BuOK (68 mg, 0.60 mmol, 1.40 equiv) in small portions. The resulting solution was then heated under reflux during 4 h, after which 25 mg more of *t*-BuOK (0.22 mmol, 0.5 equiv) was added. After 1 h, the starting material was no longer detectable by TLC analysis, and the mixture was allowed to reach rt and then added to 5 mL of a satd aq solution of NaCl. The aqueous solution was extracted with ether (3 $\times$ ), and the organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated to afford **32** (80%), which showed spectroscopic data [<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  6.23 (s, 2H, H2, H3), 4.72 (s, 2H, H1, H4), 3.63 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.91–1.80 and 1.18–1.04 (m, 4, 2H5, 2H6)] <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  156.1 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 134.9 (br s, 2 C, C2, C3), 59.7 (2 C, C1, C4), 52.6 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 24.0 (2 C, C5, C6)] similar to the same product previously described in the literature.<sup>18b</sup>

**6-Aminocyclohex-2-enol (33).** To a solution of 3a,4,5,7a-tetrahydro-2(3H)-benzoxazolinone (**22**) (70 mg, 0.5 mmol) in 1,4-dioxane (12.5 mL, 0.04 M) was added an aqueous solution of LiOH 2N (1.25 mL, 2.5 mmol, 5 equiv). The mixture was stirred at rt for 68 h, 29 h at 60 °C, and 7 days at reflux. The crude was cooled, the solvent removed, and the residue suspended in brine and extracted with AcOEt. The organic layer was dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and filtered, and the solvents were evaporated. The resulting crude was purified by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 1% to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub>, 85: 15: 4) to give starting material **22** (18 mg, 26%) and compound **33** [(26 mg, 46% (63% taking into account the recovered starting material)): red solid; mp 66–70 °C; IR (KBr)  $\nu$  3435, 3026, 2920, 1631, 1462, 1382, 1068, 1000 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  5.88–5.72 (m, 2H, H2, H3), 4.02 (br s with multiplicity, 1H, H1), 2.97 (dt,  $J$  = 9.3, 3.9 Hz, 1H, H6), 2.28 (br s, 3H, NH<sub>2</sub>, OH), 2.24–1.96 (m, 2H, 2xH4), 1.75–1.55 (m, 2H, 2xH5); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  130.4, 128.4 (C2, C3), 66.0 (C1), 50.1 (C6), 26.6 (C5), 24.0 (C4); MS (ES)  $m/z$  [M + 1]<sup>+</sup> 114.1. Anal. Calcd for C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO: C, 63.68; H, 9.80; N, 12.38. Found: C, 63.51; H, 9.70; N, 12.24.

**6-Acetamidocyclohex-2-enyl Acetate (34).** Amino alcohol **33** (19 mg, 0.17 mmol) was treated with Ac<sub>2</sub>O (2 mL) and pyridine (2 mL) for 83 h at rt. The solvents were removed in vacuo and the residue purified by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 1%), affording compound **34** (24.7 mg, 74%): mp 86–8 °C; IR (KBr)  $\nu$  3440, 3319, 3031, 2908, 1729, 1643, 1541, 1237 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  5.96 (dt,  $J$  = 10.0, 3.4 Hz, 1H, H3), 5.81 (ddt,  $J$  = 9.8, 4.4, 2.2 Hz, 1H, H2), 5.70 (br d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H, NH), 5.19–5.15 (m, 1H, H1), 4.28–4.19 (m, 1H, H6), 2.23–2.17 (m, 2H, 2  $\times$  H4), 2.08 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.99 (s, 3H, NHCOCCH<sub>3</sub>), 1.80–1.74 (m, 2H, 2  $\times$  H5); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  170.5 (OCOCH<sub>3</sub>), 169.6 (NHCOCCH<sub>3</sub>), 133.3 (C3), 124.0 (C2), 68.3 (C1), 46.8 (C6), 24.6 (C4), 24.0 (C5), 23.7 (NHCOCCH<sub>3</sub>), 21.4 (OCOCH<sub>3</sub>); MS (ES)  $m/z$  [M – 59]<sup>+</sup> 138.1, [M + 1]<sup>+</sup> 198.1, [M + 23]<sup>+</sup> 220.1, [2M + 1]<sup>+</sup> 395.2, [2M + 23]<sup>+</sup> 417.1. Anal. Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>: C, 60.90; H, 7.67; N, 7.10. Found: C, 60.75; H, 7.65; N, 7.09.

**Benzyl (1*SR*,2*RS*)-2-Hydroxycyclohex-3-enylcarbamate (35).** To a solution of amino alcohol **33** (5.9 mg, 0.05 mmol) in anhyd CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 mL) was added dimethylaminopyridine (26.4 mg, 0.21 mmol, 4.1 equiv) and then benzyloxycarbonyl chloride (8.2  $\mu$ L, 0.06 mmol, 1.05 equiv) at 0 °C. After 20 h, distilled water was added, and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and the residue, after distillation at reduced pressure, was purified by silica gel column chromatography (1.2% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH), which yielded product **35** (1.4 mg, 11%) showing good correlation with the spectroscopic data [<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.41–7.29 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)],

5.91 (dt,  $J$  = 10.0, 3.6 Hz, 1H, H4), 5.82 (ddt,  $J$  = 10.0, 4.4, 2.1 Hz, 1H, H3), 5.34 (br d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H, NH), 5.12 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.14 (br s, 1H, CHOH, H2), 3.85–3.75 (m, 1H, CHN, H1), 2.21–2.12 (m, 2H, H5), 2.10–1.98 (br s, OH), 1.85–1.76 (m, 1H, H6), 1.72–1.58 (m, 1H, H6'); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  156.2 (NCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 136.7 (*Cipso*, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 132.0 (C4), 128.7 (3xCH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.3 (2xCH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 127.3 (C3), 66.9 (NCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 65.3 (CHOH, C2), 50.8 (CHN, C1), 24.9 (CH<sub>2</sub>, C5), 23.6 (CH<sub>2</sub>, C6)] previously described in the literature.<sup>16c</sup>

**Heterocyclization of *tert*-Butyl *N*-(*t*-3,*c*-4-Dibromocyclohex-1-yl)carbamate (11).** Following the general procedure for the heterocyclization reaction, dibromide **11**<sup>12</sup> (219.7 mg, 0.62 mmol) in dry DMF (6.4 mL) was reacted with NaH (37.1 mg, 0.928 mmol). Three hours after the first addition, a further portion of NaH was added (50.8 mg, 1.27 mmol). After 4 h, workup, column chromatography (hexane/Et<sub>2</sub>O, 10% to hexane/Et<sub>2</sub>O, 60%) gave compound **22** (37.4 mg, 44%) and a mixture of compounds **36** + **37** {33.8 mg, in a 3.6: 1 ratio, as determined by GC/MS analysis [column (methylsilicon as stationary phase, 0.2 mm internal diameter, 25 m long, and 0.33  $\mu$  width), He as transporter gas, 70–270 °C at 4 °C/min]}: **36** 34.65 min (MS  $m/z$  219, 221 (3, 3), 98 (100), 68 (8), 41 (17); **37** 24.60 min (MS  $m/z$  139 (M<sup>+</sup>, 19), 94 (100), 80 (46), 67 (60), 39 (33)). After careful chromatography, we could isolate only small amounts of the pure components. **36**: white solid; mp 133–5 °C; IR (KBr)  $\nu$  3262, 2953, 1698, 1445, 1268, 1115, cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  6.28 (br s, 1H, NH, H4), 4.74–4.71 (m,  $W_{h/2}$  = 8.0 Hz, 1H, H1), 4.11 (ddd,  $J$  = 10.0, 8.3, 2.0 Hz, 1H, H8), 3.74–3.71 (m,  $W_{h/2}$  = 10.0 Hz, 1H, H5), 2.31–2.22 (m, 3 H, 2H7, H9), 1.96–1.88 (m, 2H, H9', H6), 1.60–1.74 (m, 1H, H6'); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  154.2 (NHCOO, C3), 76.7 (CHO, C1), 50.5 (CHBr, C8), 44.5 (CHN, C5), 33.2 (C6), 30.3 (C9), 27.9 (C7); MS (ES)  $m/z$  [M + 1]<sup>+</sup> 219.9/221.9, [M + 23]<sup>+</sup> 241.9/243.9, [2M + 1]<sup>+</sup> 439.0/441.0/442.9, [2M + 23]<sup>+</sup> 460.9/462.9/465.0. Anal. Calcd for C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>2</sub>: C, 38.20; H, 4.58; N, 6.36. Found: C, 38.09; H, 4.32; N, 6.09. **37**: white solid; mp 185–7 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  6.12–6.04 (m, 1H, H8),\* 6.00–5.92 (m, 1H, H7),\* 5.33 (br s, 1H, NH), 4.75–4.73 (m,  $W_{h/2}$  = 12.1 Hz, 1H, H1), 3.89–3.83 (m,  $W_{h/2}$  = 11.0 Hz, 1H, H5), 2.39–2.31 (m, 2H, 2H6), 2.29–2.18 (m, 1H, H9), 1.92 (dm,  $J$  = 13.2 Hz, 1H, H9'); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (C=O signal hidden by noise), 129.6, 125.8 (C7, C8), 68.0 (CHO, C1), 44.8 (CHN, C5), 35.0 (C6), 26.9 (C9); MS (ES)  $m/z$  [M + 1]<sup>+</sup> 140.1, [M + 23]<sup>+</sup> 162.1, [2M + 1]<sup>+</sup> 279.0, [M + 23]<sup>+</sup> 301.0; HRMS calcd for C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> 162.0525 (M + Na<sup>+</sup>), found 162.0530 (M + Na<sup>+</sup>).

**Heterocyclization of Benzyl *N*-(*t*-3,*c*-4-Dibromocyclohex-1-yl)carbamate (13).** Following the general procedure for the heterocyclization reaction, dibromide **13** (203 mg, 0.52 mmol) in dry DMF (11 mL) was reacted with NaH (31 mg, 0.77 mmol, 1.49 equiv), at rt for 72 h; then, more NaH (31 mg, 0.78 mmol, 1.5 equiv) was added. After 24 h at rt, workup and column chromatography (hexane/AcOEt, 20%; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 1–5%) provided compounds **38** (27 mg, 17%) and **35** (15 mg, 12%).<sup>16c</sup> **38**-(Benzyl-oxy)-8-bromo-2-oxa-4-azabicyclo[3.3.1]non-3-ene (**38**): white solid; mp 122–4 °C; IR (KBr)  $\nu$  3026, 2938, 1685, 1448, 1233, 1123 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7.50–7.46 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.15 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.74–4.68 (m, 1H, CHO, H1), 4.13 (ddd,  $J$  = 11.8, 5.6, 1.8 Hz, 1H, CHBr, H8), 3.77 (br s, 1H, CHN, H5), 2.24–1.88 (m, 4H, 2H7, H6, H9), 1.82 (br d,  $J$  = 13.5 Hz, 1H, H9ax), 1.76–1.50 (m, 1H, H6); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  154.1 [N=C(O CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)O], 136.4 (C *ipso*), 128.6 (2  $\times$  CH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.1 (CH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.0 (2xCH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 76.5 (CHO, C1), 69.2 (OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 52.3 (CHBr, C8), 45.3 (CHN, C5), 32.6 (CH<sub>2</sub>, C6), 30.0 (CH<sub>2</sub>, C9), 28.3 (CH<sub>2</sub>, C7); MS (ES)  $m/z$  [M + 1]<sup>+</sup> 309.9/311.9, [M + 23]<sup>+</sup> 331.9/333.9. Anal. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>2</sub>: C, 54.21; H, 5.20; N, 4.52. Found: C, 53.98; H, 5.05; N, 4.73.

**6-(Benzyloxycarbonylamino)cyclohex-2-enyl acetate (39).** Benzyl 2-hydroxycyclohex-3-enylcarbamate (**35**) (11.6 mg, 0.046



mmol) was treated with Ac<sub>2</sub>O (2 mL) and pyridine (2 mL) at rt for 85 h. Evaporation of solvents and column chromatography of the residue (hexane/AcOEt, 25%) furnished acetate **39** (8.5 mg, 64%) as a white solid: mp 64–6 °C; IR (KBr)  $\nu$  3428, 3363, 3038, 2938, 1721, 1683, 1525, 1301, 1252, 1045 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.42–7.30 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.96 (dt,  $J$  = 9.9, 3.5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.84–5.76 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 5.22 (t,  $J$  = 4.0 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 5.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.98 (br d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, NH), 4.07–3.97 (m, 1H, CHN, H<sub>6</sub>), 2.24–2.17 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 2.05 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.86–1.74 (m, 2H, H<sub>5</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  170.3 (OCOCH<sub>3</sub>), 155.7 (NCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 136.3 (*Cipso*), 132.9 (C<sub>3</sub>), 128.5, 128.3, 128.2 (5xCH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 123.9 (C<sub>2</sub>), 68.4 (CHO, C<sub>1</sub>), 66.8 (NCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 48.4 (CHN, C<sub>6</sub>), 24.3, 24.2 (2 C, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>), 21.1 (OCOCH<sub>3</sub>); MS (ES)  $m/z$  [M + 23]<sup>+</sup> 312.0. Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>: C, 66.42; H, 6.62; N, 4.84. Found: C, 66.35; H, 6.71; N, 4.74.

**exo-2-Bromo-7-(2,2,2-trifluoroacetyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (41).** Following the general procedure for the heterocyclization reaction, a solution of compound **40**<sup>12</sup> (4.61 g, 13.06 mmol) in dry DMF (150 mL, 0.087 M), was reacted with NaH (629 mg, 15.72 mmol, 1.20 equiv). After 22 h, workup and column chromatography (hexane/AcOEt, 20%) gave product **41** (2.86 g, 81%): mp 45–8 °C; IR (KBr)  $\nu$  2961, 1690, 1475, 1244, 1191, 1150 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  4.92 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.86–4.83 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 4.13–4.05 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 2.33–2.29 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 2.06–1.93 (m, 1H, H<sub>6</sub> *exo*), 1.91–1.79 (m, 1H, H<sub>5</sub> *exo*), 1.69–1.43 (m, 2H, H<sub>5</sub> *endo*, H<sub>6</sub> *endo*); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  153.7 (q, <sup>2</sup> $J_{C-F}$  = 37.2 Hz, NCOCF<sub>3</sub>), 116.6 (q, <sup>1</sup> $J_{C-F}$  = 288.2 Hz, NCOCF<sub>3</sub>), 63.0 (C<sub>1</sub>), 55.3 (C<sub>4</sub>), 48.0 (C<sub>2</sub>), 42.4 (C<sub>3</sub>), 27.3 (C<sub>5</sub>), 26.6 (C<sub>6</sub>); MS (ES)  $m/z$  [M + 1]<sup>+</sup> 272.0/274.0, [M + 23]<sup>+</sup> 294.0/296.0, [2M + 23]<sup>+</sup> 565.0/567.0/569.0. Anal. Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>BrF<sub>3</sub>NO: C, 35.32; H, 3.33; N, 5.15. Found: C, 35.39; H, 3.41; N, 5.12.

**8-Bromo-3-(trifluoromethyl)-2-oxa-4-azabicyclo[3.3.1]non-3-ene (43).** Following the general procedure for the heterocyclization reaction, a solution of compound **42**<sup>12</sup> (328.9 mg, 0.932 mmol) in dry DMF (16 mL) was treated with NaH (46 mg, 1.15 mmol, 1.23 equiv). After 22 h, workup and flash chromatography (hexane/AcOEt, 30%) provided compound **43** (201 mg, 79%): mp 130–2 °C; IR (film)  $\nu$  2950, 1688, 1450, 1392, 1321, 1276, 1208, 1133 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  4.83–4.76 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 4.15 (ddd,  $J$  = 12.2, 5.6, 2.1 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 4.00–3.93 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 2.29–2.16 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 2.14–1.99 (m, 2H, H<sub>9</sub>, H<sub>6</sub>), 1.98–1.94 (m, 1H, H<sub>9</sub>'), 1.94–1.86 (m, 1H, H<sub>7</sub>'), 1.86–1.70 (m, 1H, H<sub>6</sub>'); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  149.4 [q, <sup>2</sup> $J_{C-F}$  = 153.8 Hz, N=C(O)CF<sub>3</sub>], 116.8 (q, <sup>1</sup> $J_{C-F}$  = 1100.8 Hz, CF<sub>3</sub>), 76.1 (CHO, C<sub>1</sub>), 51.0 (CHBr, C<sub>8</sub>), 45.4 (CHN, C<sub>5</sub>), 31.0 (C<sub>6</sub>), 28.9 (C<sub>9</sub>), 28.0 (C<sub>7</sub>); MS (ES)  $m/z$  [M + 1]<sup>+</sup> 272.0/274.0. Anal. Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>BrF<sub>3</sub>NO: C, 35.32; H, 3.33; N, 5.15. Found: C, 35.12; H, 3.39; N, 4.98.

**5-Acetamido-2-bromocyclohexyl Acetate (45).** To a solution of compound **43** (91 mg, 0.33 mmol) in THF/H<sub>2</sub>O [21 mL:7 mL (3:1), 0.012 M] was added trifluoroacetic acid (0.5 mL, 6.73 mmol, 20 equiv) at rt. After 2.5 h, the solvents were evaporated, and the crude amino alcohol **44** [<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 300 MHz)  $\delta$  4.42–4.37 (m, 1H), 3.53 (dt,  $J$  = 10.9 and 3.6 Hz, 1H), 3.11 (tt,  $J$  = 15.6, 10.4 and 4.7 Hz, 1H), 2.01 (dq,  $J$  = 15.1 and 3.6 Hz, 1H), 1.85–1.54 (m, 5H)]; <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 75 MHz)  $\delta$  162.7 (q,  $J$  = 36.1 Hz), 116.2 (q,  $J$  = 291.2 Hz), 68.3, 58.0, 47.6, 32.8, 29.1, 24.0] was acetylated as usual [pyridine (2 mL), Ac<sub>2</sub>O (2 mL), 27 h, rt]. After evaporation of the solvents, the residue was purified by column chromatography (DCM/MeOH, 5%) to give compound **45** (92 mg, 100%): white solid; mp 122–4 °C; IR (KBr)  $\nu$  3428, 3290, 2932, 1741, 1650, 1555, 1367, 1234, 1038 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5.58 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 1H, NH), 4.71 (dt,  $J$  = 11.0, 3.6 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.65–4.60 (m,  $W_{h/2}$  = 7.9 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.02–3.91 ( $W_{h/2}$  = 23.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 2.16 (dq,  $J$  = 15.2, 3.9 Hz, 1H, H<sub>3</sub><sub>eq</sub>), 2.10 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>),\* 2.04–1.94 (m, 2H, H<sub>3</sub><sub>ax</sub>, H<sub>6</sub>), 1.98 (s, 3H, NHCOCH<sub>3</sub>),\* 1.87–1.75 (m, 2H, H<sub>6</sub>', H<sub>4</sub><sub>eq</sub>), 1.68 (qd,  $J$  = 12.1, 3.9 Hz, 1H, H<sub>4</sub><sub>ax</sub>) [deuterium exchange with D<sub>2</sub>O shows that the multiplet at 4.02–3.91 is simplified (3.97, tt,  $J$  = 11.2, 4.4 Hz)];

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  170.1 (OCOCH<sub>3</sub>), 169.3 (NH-COCH<sub>3</sub>), 71.2 (C<sub>1</sub>), 53.6 (C<sub>2</sub>), 45.9 (C<sub>5</sub>), 33.0 (C<sub>6</sub>), 30.4 (C<sub>3</sub>), 26.9 (C<sub>4</sub>), 23.6 (NHCOCH<sub>3</sub>), 21.2 (OCOCH<sub>3</sub>); MS (ES)  $m/z$  [M + 1]<sup>+</sup> 278.0/230.0, [M + 23]<sup>+</sup> 300.0/302.0, [2M + 1]<sup>+</sup> 555.0/557.0/559.0. Anal. Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>3</sub>: C, 43.18; H, 5.80; N, 5.04. Found: C, 43.40; H, 5.99; N, 5.02.

**N-(3-Oxocyclohexyl)acetamide (46).**<sup>20</sup> To a solution of compound **45** (157 mg, 0.56 mmol) in dry THF (7.5 mL, 0.075 M), *t*-BuOK (73 mg, 0.64 mmol, 1.13 equiv) was added at rt, under argon. The mixture was refluxed for 23 h. Then, more *t*-BuOK (36 mg, 0.31 mmol, 0.56 equiv) was added; after 5 h, a similar aliquot of *t*-BuOK (36 mg, 0.31 mmol, 0.56 equiv) was added again. After 2 h at reflux, the mixture was cooled, brine was added, and the reaction was extracted with ethyl ether (4×). The organic phase was dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent removed. The crude was submitted to chromatography (hexane/AcOEt, 1:1 to AcOEt), yielding compound **46** (34.3 mg, 39%): viscous oil; IR (film)  $\nu$  3292, 2941, 1709, 1655, 1549, 1223 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  5.49 (br s, 1H, NH), 4.35–4.20 (tt,  $J$  = 12.6, 4.0 Hz, 1H, H<sub>1</sub><sub>ax</sub>), 2.71 (dd,  $J$  = 14.0, 4.8 Hz, 1H, H<sub>2</sub><sub>eq</sub>), 2.47–2.20 (m, 3H, H<sub>2</sub><sub>ax</sub>, 2H<sub>4</sub>), 2.14–1.91 (m, 2H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>), 2.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.87–1.58 (m, 2H, H<sub>5</sub>', H<sub>6</sub>'); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  209.1 (C<sub>3</sub>), 169.4 (NHCOCH<sub>3</sub>), 48.7 (C<sub>1</sub>), 47.8 (C<sub>2</sub>), 41.1 (C<sub>4</sub>), 30.9 (C<sub>6</sub>), 23.6 (CH<sub>3</sub>), 22.3 (C<sub>5</sub>); MS (ES)  $m/z$  [M + 1]<sup>+</sup> 156.1, [M + 23]<sup>+</sup> 178.1, [2M + 23]<sup>+</sup> 333.3. Anal. Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>: C, 61.91; H, 8.44; N, 9.03. Found: C, 61.75; H, 8.15; N, 8.79.

**Reaction of 8-Bromo-3-(trifluoromethyl)-2-oxa-4-azabicyclo[3.3.1]non-3-ene (43) with Potassium *tert*-Butoxide.** To a solution of dihydro-1,3-oxazine **43** (106 mg, 0.39 mmol) in dry THF (5.5 mL, 0.076 M) was added *t*-BuOK (53 mg, 0.46 mmol, 1.18 equiv) at rt, under argon. The resulting mixture is then heated under reflux for 3 h, and more *t*-BuOK (23 mg, 0.20 mmol, 0.52 equiv) was added. After 1 h more at reflux, the reaction was cooled, brine was added, and extracted with ethyl ether (3×). The organic phase was dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and evaporated. The crude was purified by column chromatography (hexane/AcOEt, 15% → 30%) providing *N*-(4-bromocyclohex-3-enyl)-2,2,2-trifluoroacetamide (**47**) (70 mg, 66%): white solid; mp 120–2 °C; IR (KBr)  $\nu$  3416, 3294, 3103, 2935, 1702, 1562, 1248, 1203, 1184, 1162 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  6.28 (br s, 1H, NH), 6.02–5.97 (m,  $W_{h/2}$  = 8.9 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 4.25–4.15 (m,  $W_{h/2}$  = 18.5 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 2.70–2.58 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 2.58–2.48 (m, 2H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>), 2.13–1.97 (m, 2H, H<sub>2</sub>', H<sub>5</sub>'), 1.93–1.82 (m, 1H, H<sub>6</sub>'), <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  157.0 (q, <sup>2</sup> $J_{C-F}$  = 36.9 Hz, COCF<sub>3</sub>), 125.5 (BrC=CH, C<sub>3</sub>), 121.8 (BrC=CH, C<sub>4</sub>), 116.0 (q, <sup>1</sup> $J_{C-F}$  = 288.1 Hz, NHCOCF<sub>3</sub>), 44.5 (d, <sup>4</sup> $J_{C-F}$  = 3.6 Hz, C<sub>1</sub>), 33.0, 32.9 (C<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 29.1 (C<sub>6</sub>); MS (ES)  $m/z$  [M + 1]<sup>+</sup> 272.0/274.0, [M + 23]<sup>+</sup> 293.9/296.0. Anal. Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>BrF<sub>3</sub>NO: C, 35.32; H, 3.33; N, 5.15. Found: C, 35.07; H, 3.42; N, 5.35.

**Computational Methods.** All of the calculations were carried out using the Gaussian98 and Gaussian03 packages.<sup>32</sup> In the gas phase, all structures were fully optimized at the mPW1PW91 level.<sup>33</sup> Despite the most popular version of a hybrid DFT method is B3LYP, which provides excellent low-cost performance for geometry optimizations, the hybrid mPW1PW91 functional, which uses the modified Perdew–Wang exchange functional that has improved the long-range behavior, has been reported to give better results in some cases. DFT models may substantially underestimate the activation energies for SN<sub>2</sub> substitution reactions, a kind of process present in this study, and where the mPW1PW91 functional has shown good performance.<sup>34</sup>

As the present study involves anions, which have a more spread-out electron density than neutral atoms, it is essential to add diffuse

(32) (a) Frisch, M. J. et al. *Gaussian98*, Revision A.11; Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 2001. (b) Frisch, M. J. et al. *Gaussian03*, Revision B.03; Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003. (See the Supporting Information.)

(33) Adamo, C.; Barone, V. *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 664.

(34) Kormos, B. L.; Cramer, C. J. *J. Phys. Org. Chem.* **2002**, *15*, 712.

functions in the basis set,<sup>35</sup> and the 6-31+G(d,p) basis sets was used, except for Br atom which was described by means of the 3-21G(d) basis set. Zero-point energies (ZPEs) and thermal contributions to thermodynamic functions and activation parameters were computed at the same level on the optimized structures, and harmonic frequencies by using the rigid rotor/harmonic oscillator approximation and the standard expressions for an ideal gas in the canonical ensemble at 298.15 K and 1 atm. The transition states were verified to have only one imaginary frequency and hence correspond to a first-order saddle point on the potential energy surface.

In some cases, the whole step path was traced by using the intrinsic reaction coordinate (IRC) at the optimization level. The IRC calculation started from the optimized transition structure and followed the reaction path in both directions, toward the two minima it connects.

In order to simulate the strong base,  $\text{NH}_2^-$  was selected instead of  $\text{H}^-$  to avoid computational artifacts, since both species exhibit a similar  $\text{p}K_{\text{a}}$  value.<sup>36</sup>

Solvent effects have been taken into account by the self-consistent reaction field (SCRF) method using the so-called

conductor polarizable continuum model (CPCM)<sup>37</sup> as implemented in Gaussian03, in which the solvent is represented by an infinite dielectric medium characterized by the relative dielectric constant of the bulk. A relative permittivity of 39.0 was assumed to simulate DMF as solvent, and 7.58 for THF. After some tests, we observed that for transition structures involving hydrogen shift it is necessary to add an explicit sphere on the transferring atom in order to obtain reliable results. Therefore, the solute cavity was built up with UA0 radii and explicitly placing an individual sphere on the hydrogen of interest.

**Acknowledgment.** E.G.-S. is an I3P-CSIC fellow. E.S. holds a “Juan de la Cierva” contract (MEC, Spain). J.M.-C. thanks CAM (Spain) for a grant (S/SAL-0275-2006) and Prof. Vasella for the kind and useful information interchange.

**Supporting Information Available:** NMR spectra for all new compounds, general experimental methods, structural and stereochemical assignments (Charts 1–4), theoretical scan of the PES for the proton abstraction step to **A1** (Figure 1), computed data in the gas-phase and in solution (Tables 1–3), DFT-based study of the formation of compounds **35**, **38**, and **47**, complete ref 32, and atomic coordinates for the computed structures. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

JO701625A

(35) (a) Clark, T.; Chandrasekhar, J.; Spitznagel, G. W.; Schleyer, P. v. R. *J. Comput. Chem.* **1983**, *4*, 294. (b) Lynch, B. J.; Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 1384.

(36) (a) Buncel, E.; Menon, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4457. (b) Buncel, E.; Menon, B. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *141*, 1.

(37) Barone, V.; Cossi, M. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 1995.

## Supporting Information

### Synthesis of 7-Azabicyclo[2.2.1]heptane and 2-Oxa-4-azabicyclo[3.3.1]non-3-ene Derivatives by Base-Promoted Heterocyclization of Alkyl *N*-(*cis*(*trans*)-3,*trans*(*cis*)-4-dibromo-cyclohex-1-yl)carbamates, and *N*-(*cis*(*trans*)-3,*trans*(*cis*)-4-dibromo-cyclohex-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamides

Elena Gómez-Sánchez,<sup>a\*</sup> Elena Soriano<sup>b</sup> and José Marco-Contelles<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Radicales Libres, IQOG (CSIC), C/Juan de la Cierva 3, 28006-Madrid, Spain;

<sup>b</sup>Laboratorio de Resonancia Magnética, Instituto de Investigaciones Biomédicas (CSIC), C/Arturo Duperier 4, 28029-Madrid (Spain)

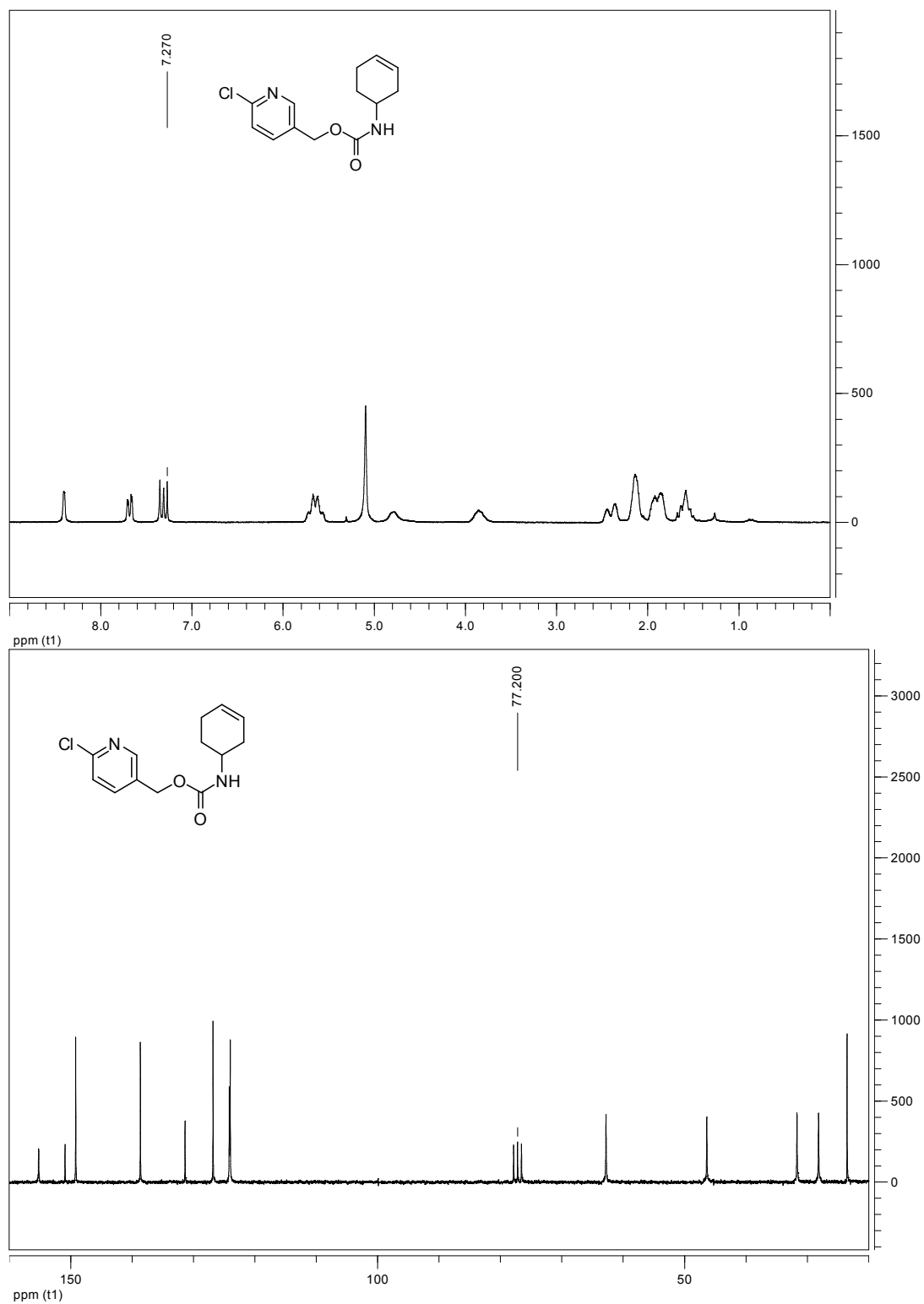
#### Contents

1. NMR spectra ( <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C) of all new Products .....	S2-S31
Product 6.....	S2
Product 8.....	S3
Product 9.....	S4
Product 12.....	S5
Product 13.....	S6
Product 14.....	S7
Product 15.....	S8
Product 16.....	S9
Product 17.....	S10
Product 18.....	S11
Product 19.....	S12
Product 20.....	S13
Product 21.....	S14
Product 23.....	S15
Product 24.....	S16
Product 25.....	S17
Product 26.....	S18
Product 27.....	S19
Product 28.....	S20
Product 30.....	S21
Product 33.....	S22
Product 34.....	S23
Product 36.....	S24
Product 37.....	S25
Product 38.....	S26
Product 39.....	S27
Product 41.....	S28
Product 43.....	S29
Product 45.....	S30
Product 47.....	S31
2. General experimental methods.....	S32
3. Structural and stereochemical assignments (Charts 1-4) .....	S34
4. Figure 1. Scan of the PES for the proton abstraction step.....	S40
5. Tables 1-3.....	S41

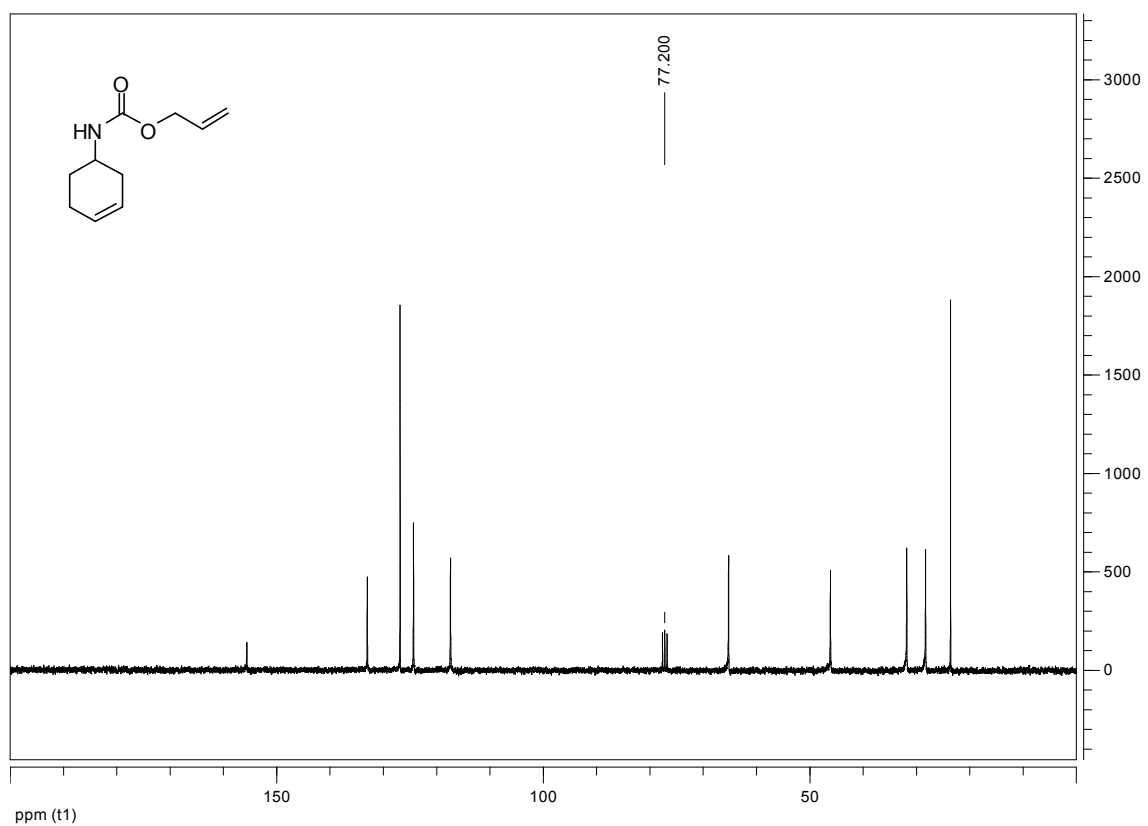
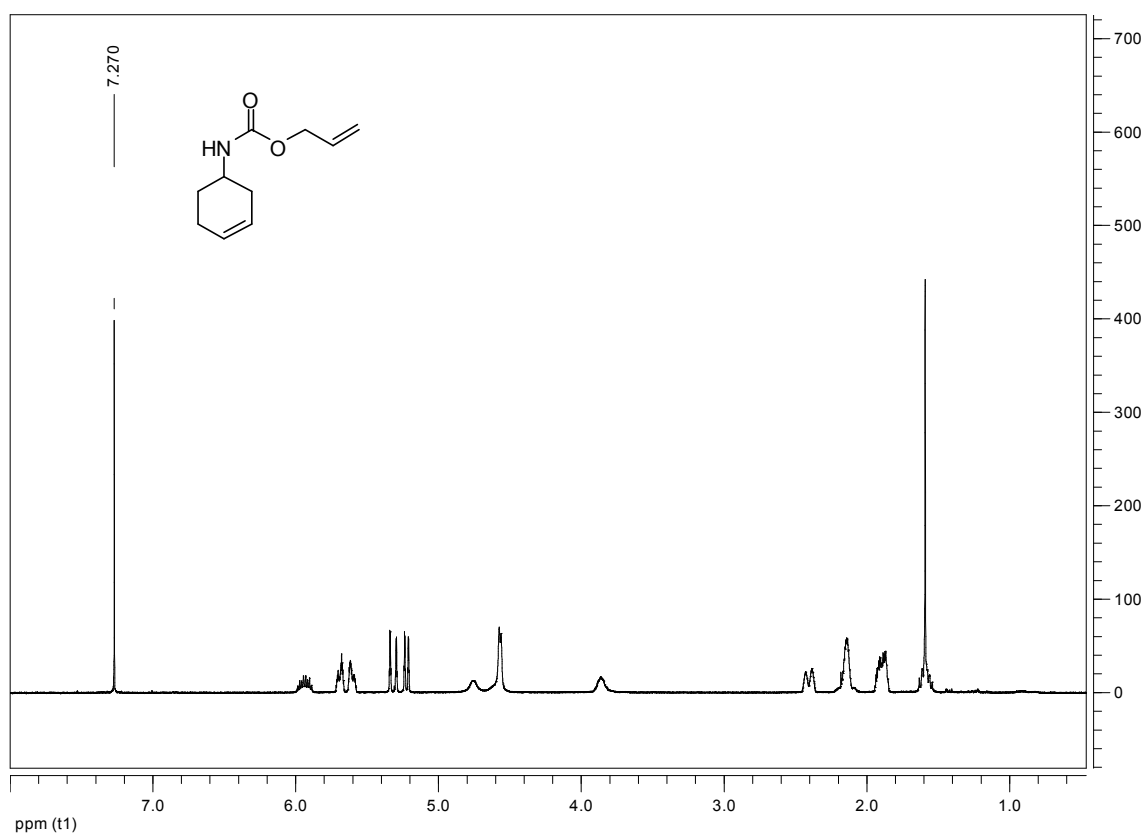
6. Mechanism for the formation of <b>32</b> and <b>35</b> from <b>13</b> (Scheme 13, Figure 6).....	S42
7. Mechanism for the formation of <b>47</b> from <b>43</b> (Scheme 14).....	S44
8. Complete references 32a-b .....	S46
9. Atomic Coordinates .....	S47

## 1. NMR Spectra ( $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ ) of all new Products

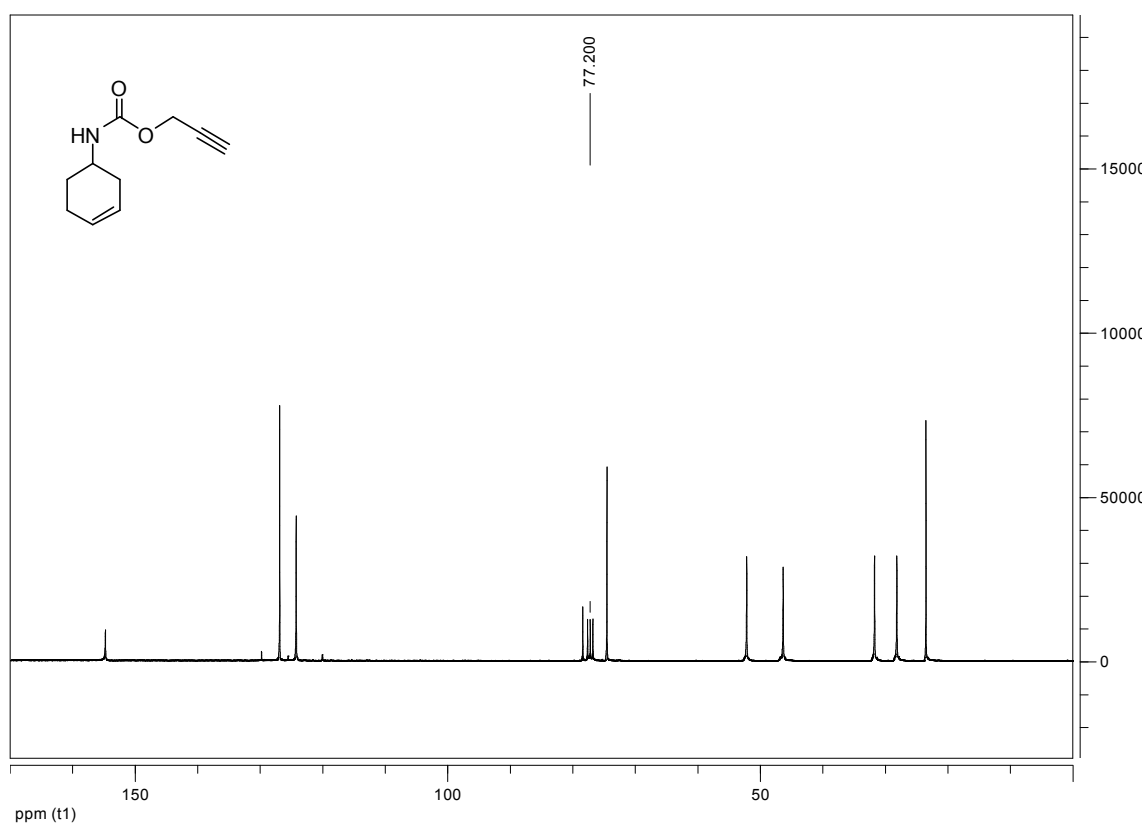
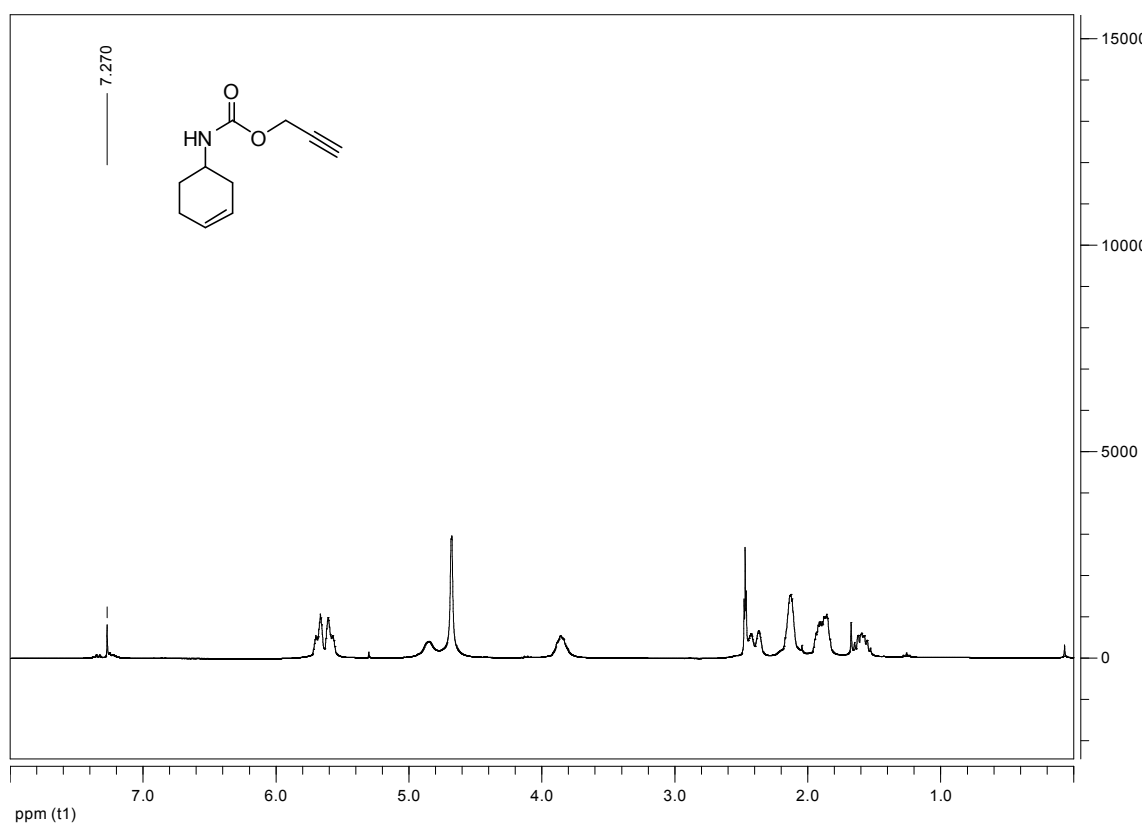
### Product 6



# Product 8

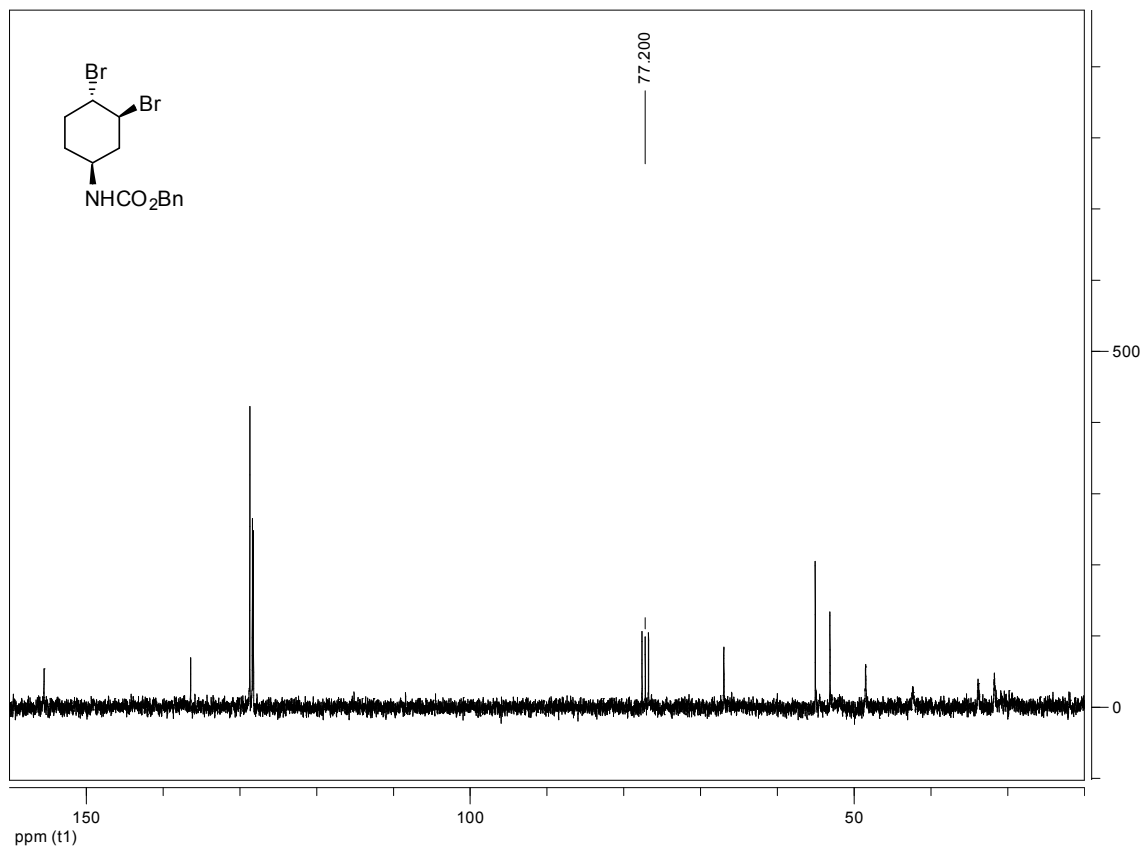
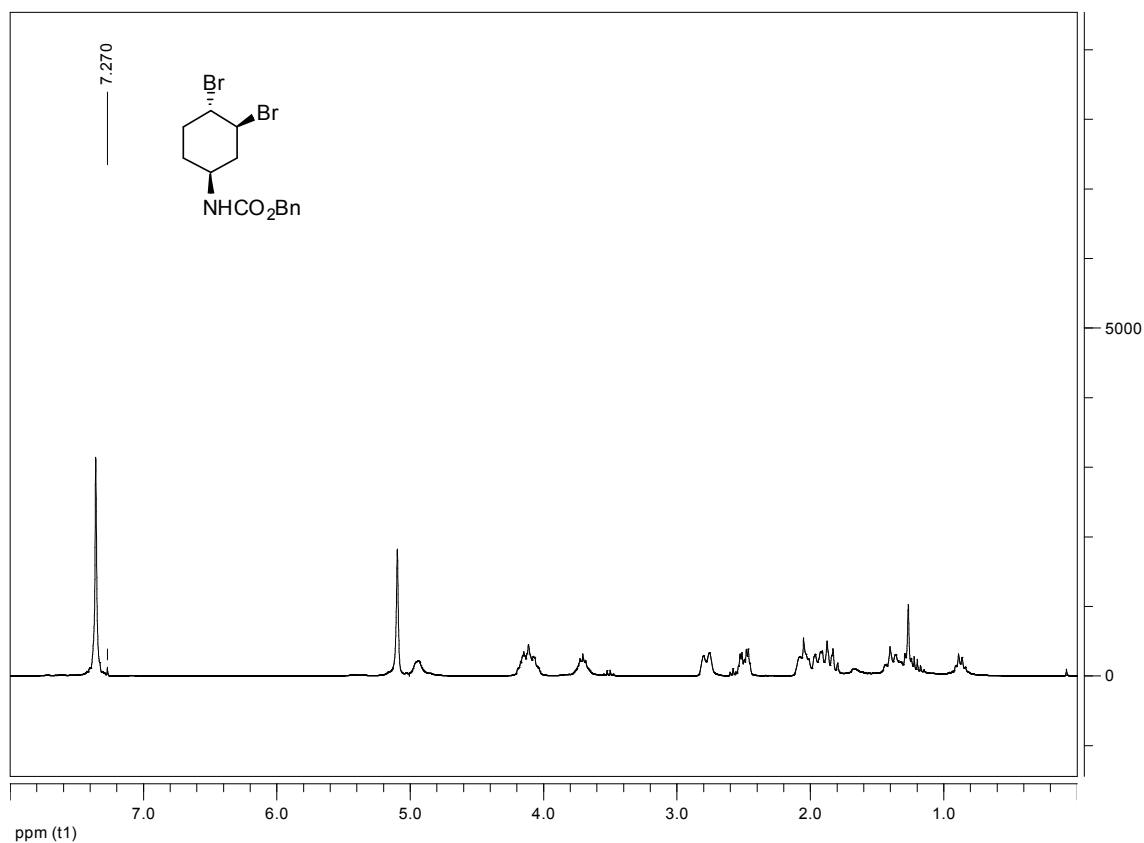


## Product 9

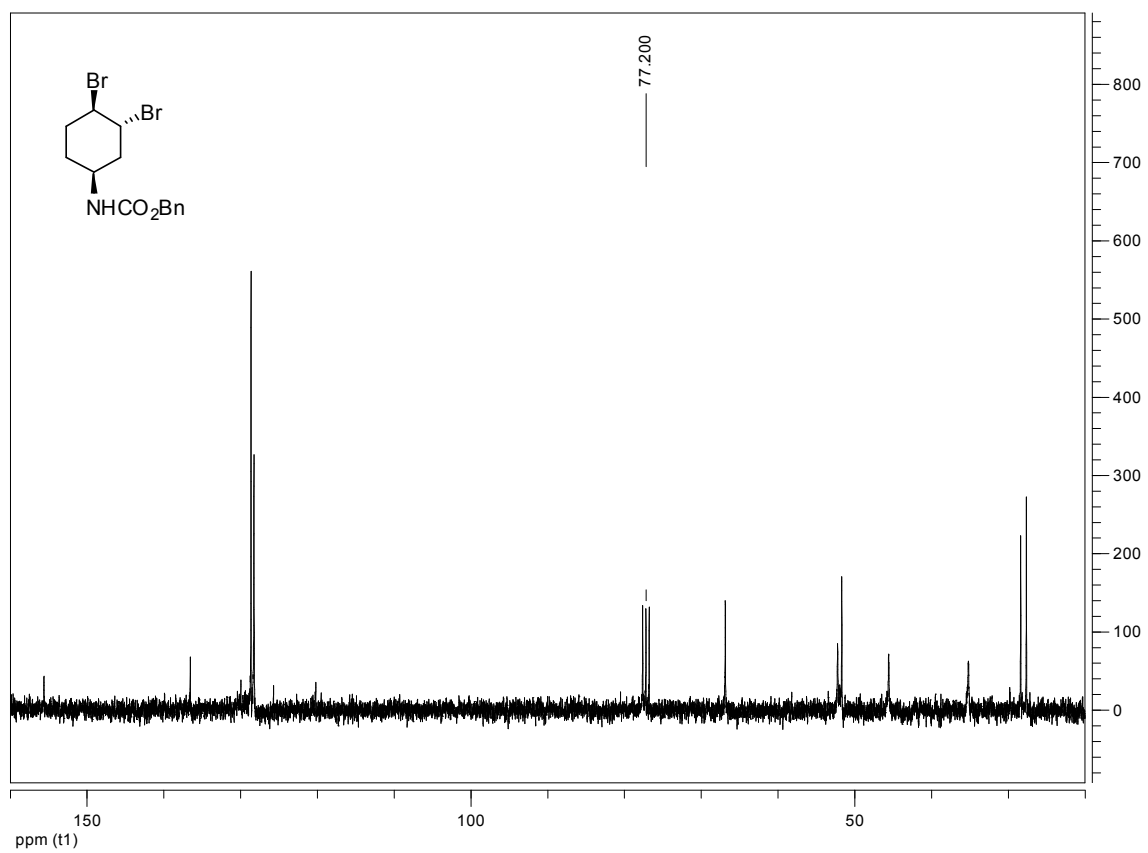
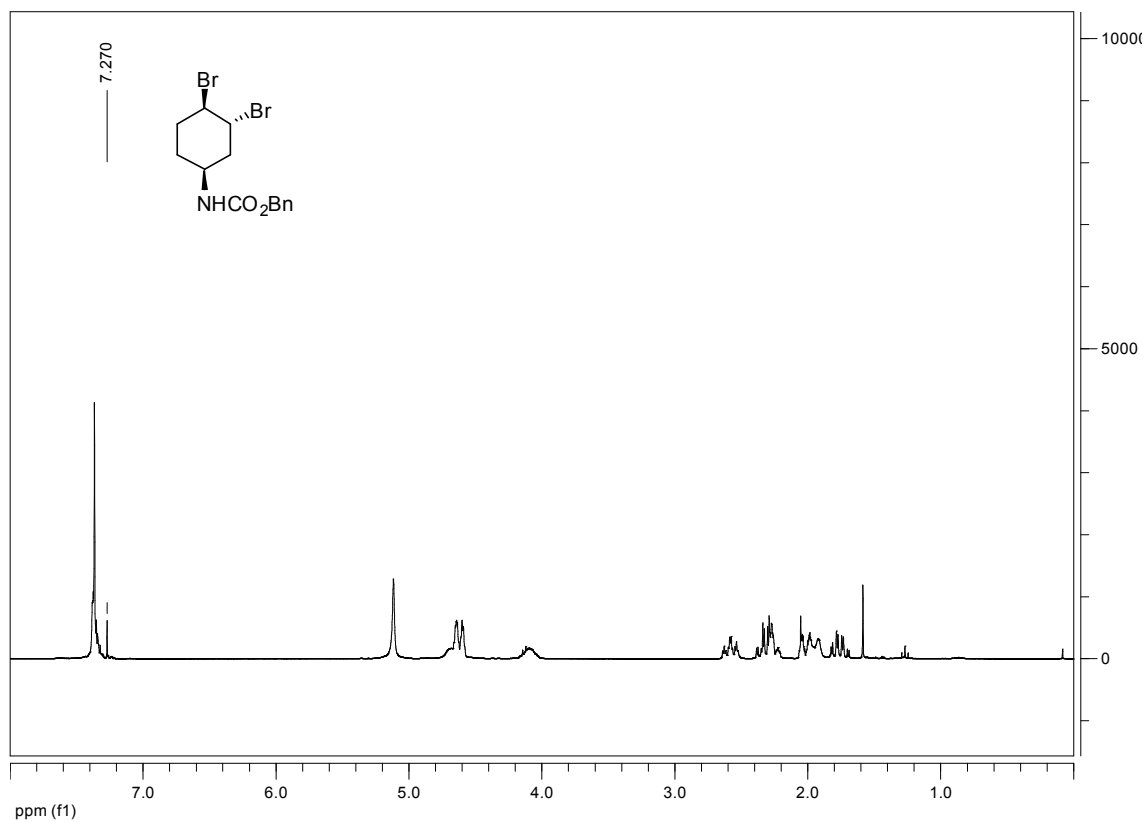




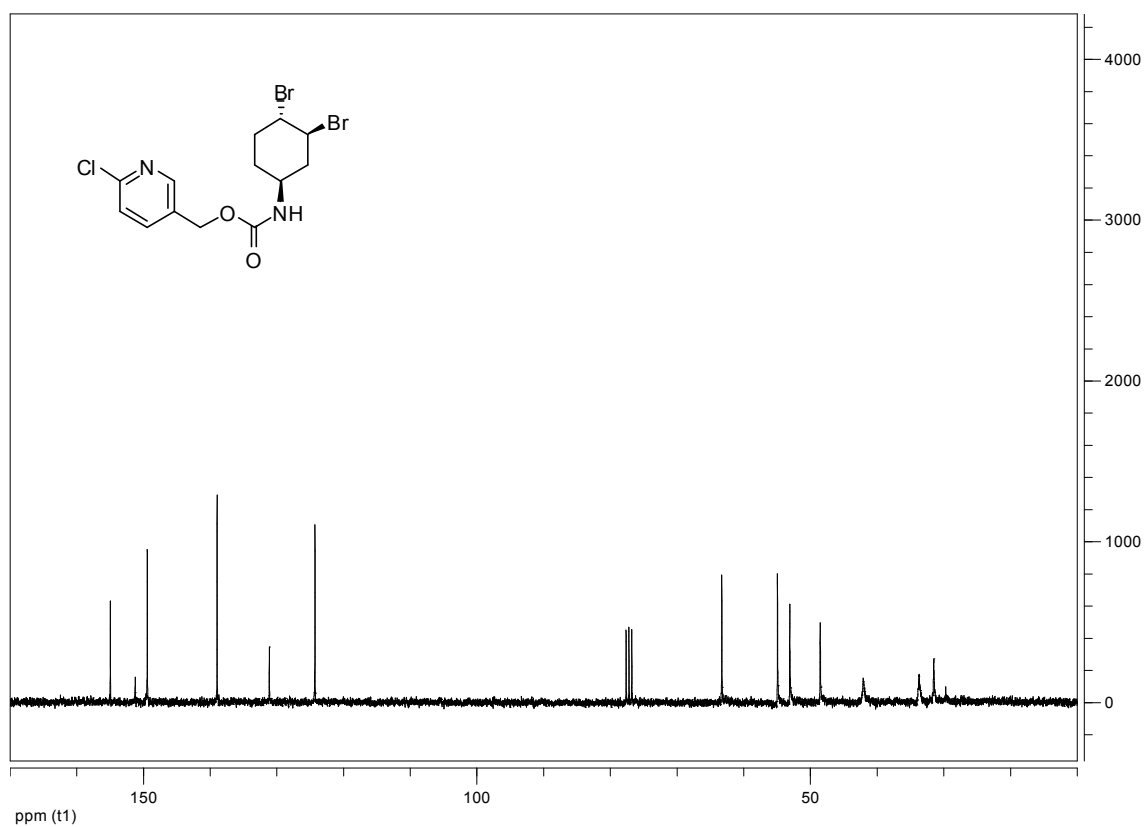
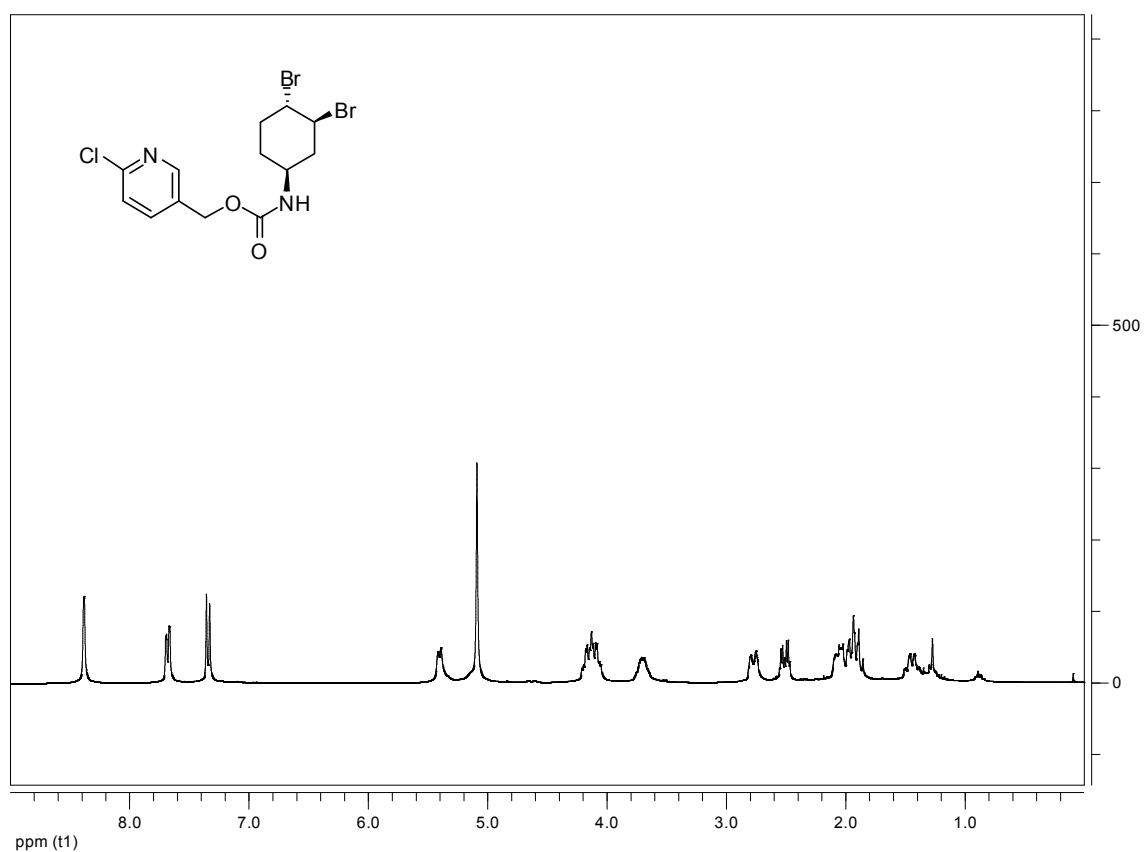
# Product 12



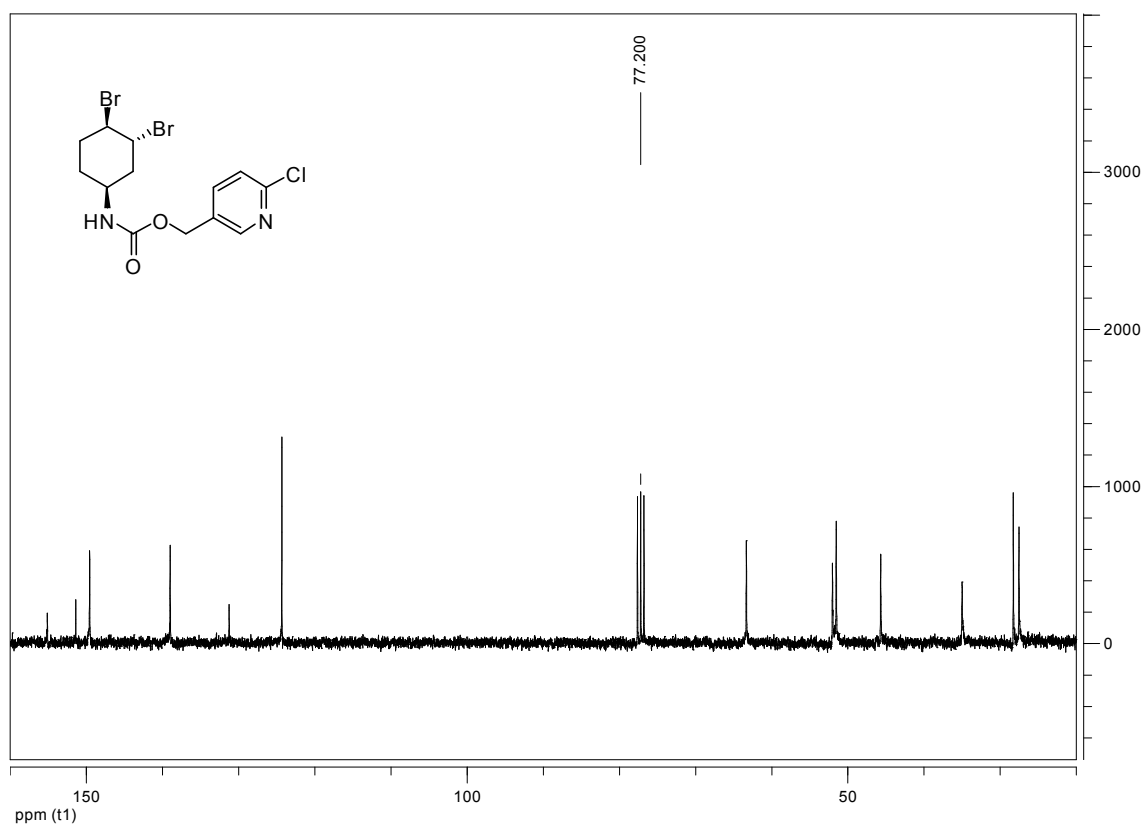
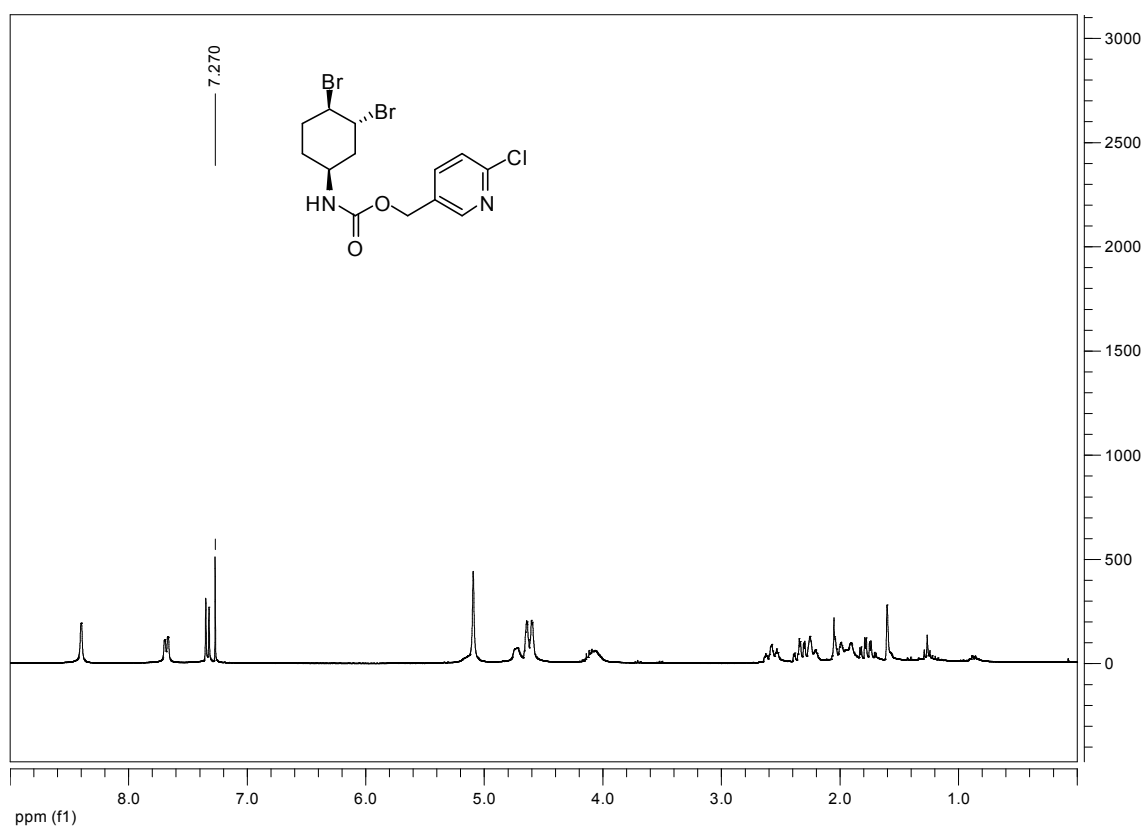
# Product 13



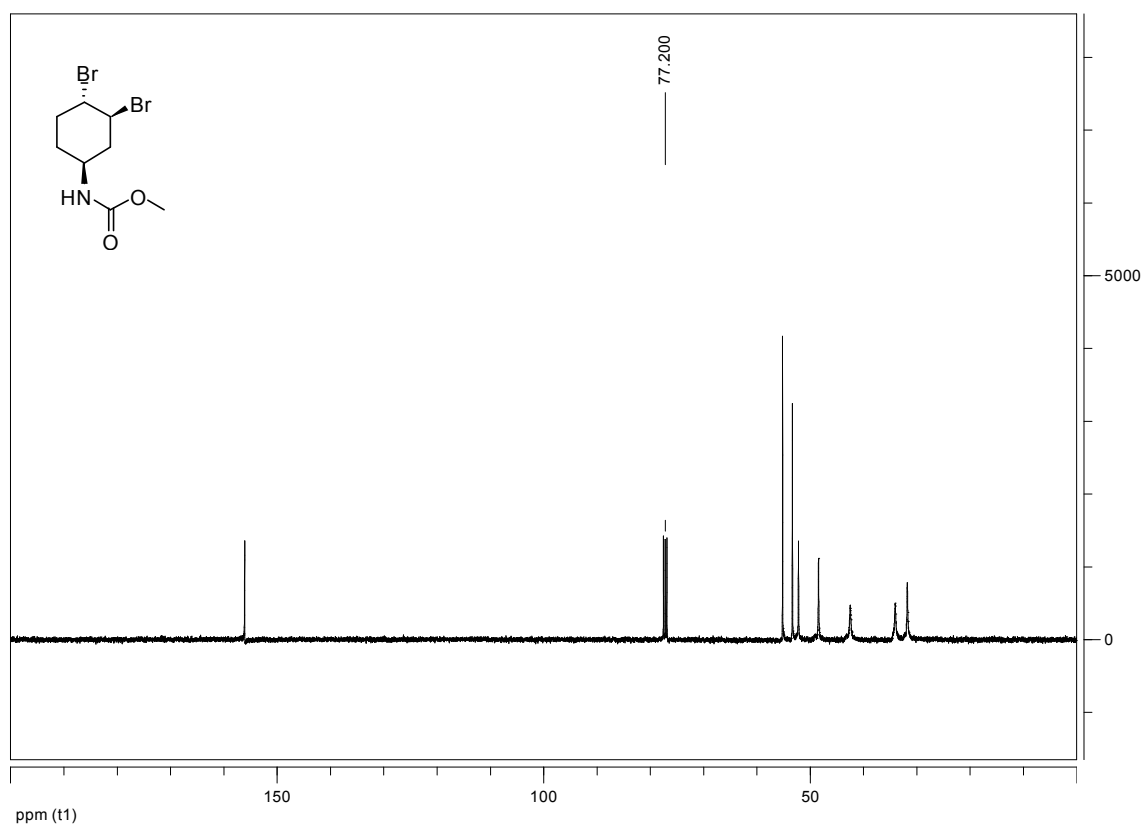
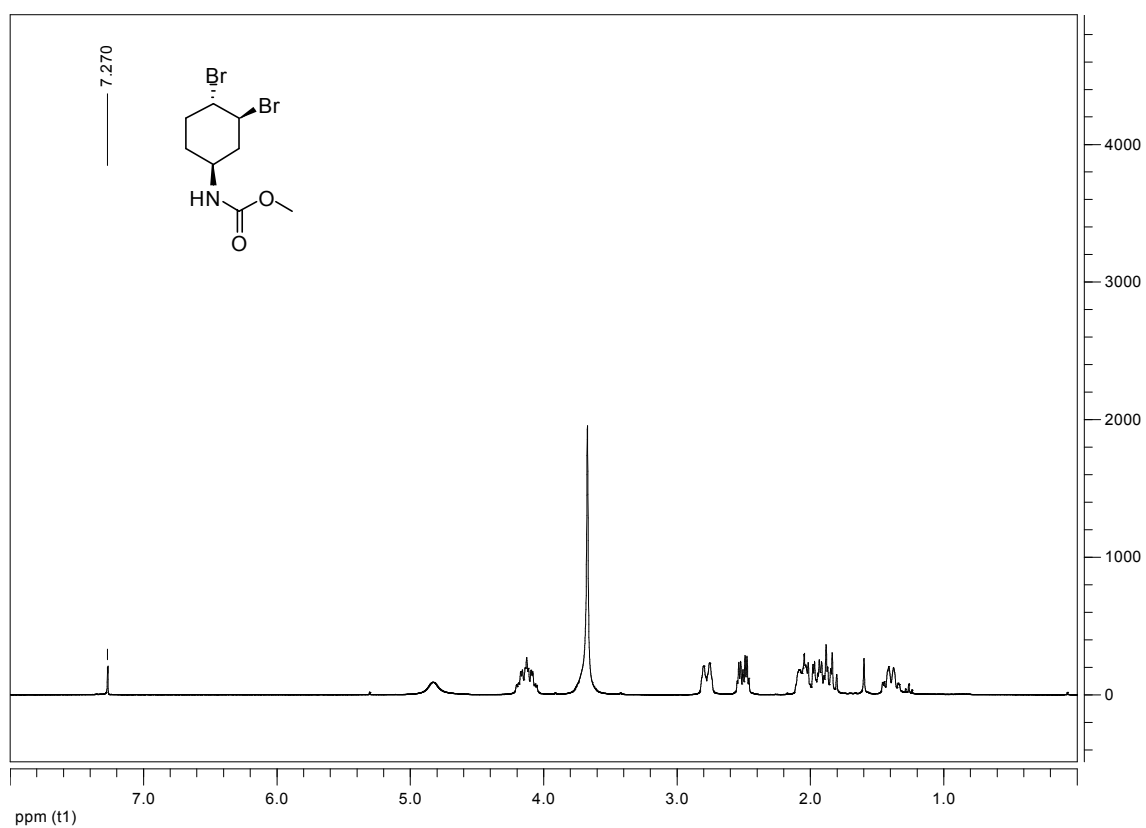
## Product 14



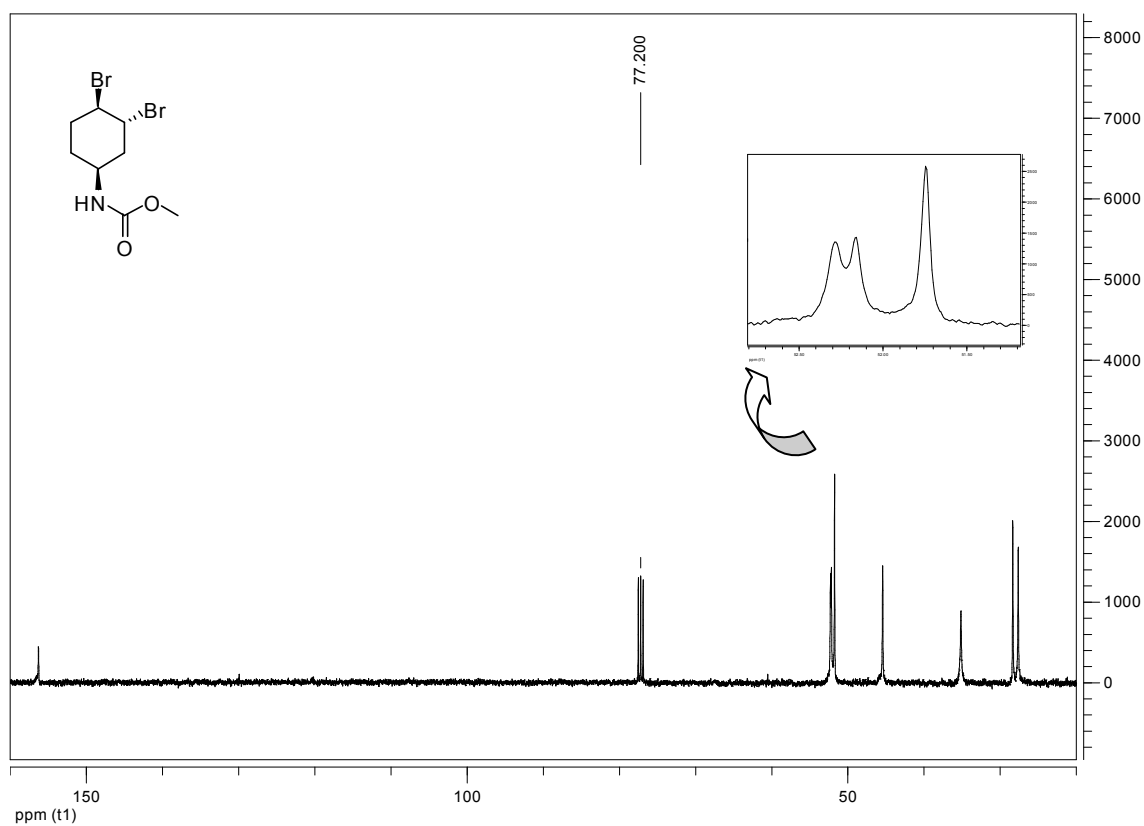
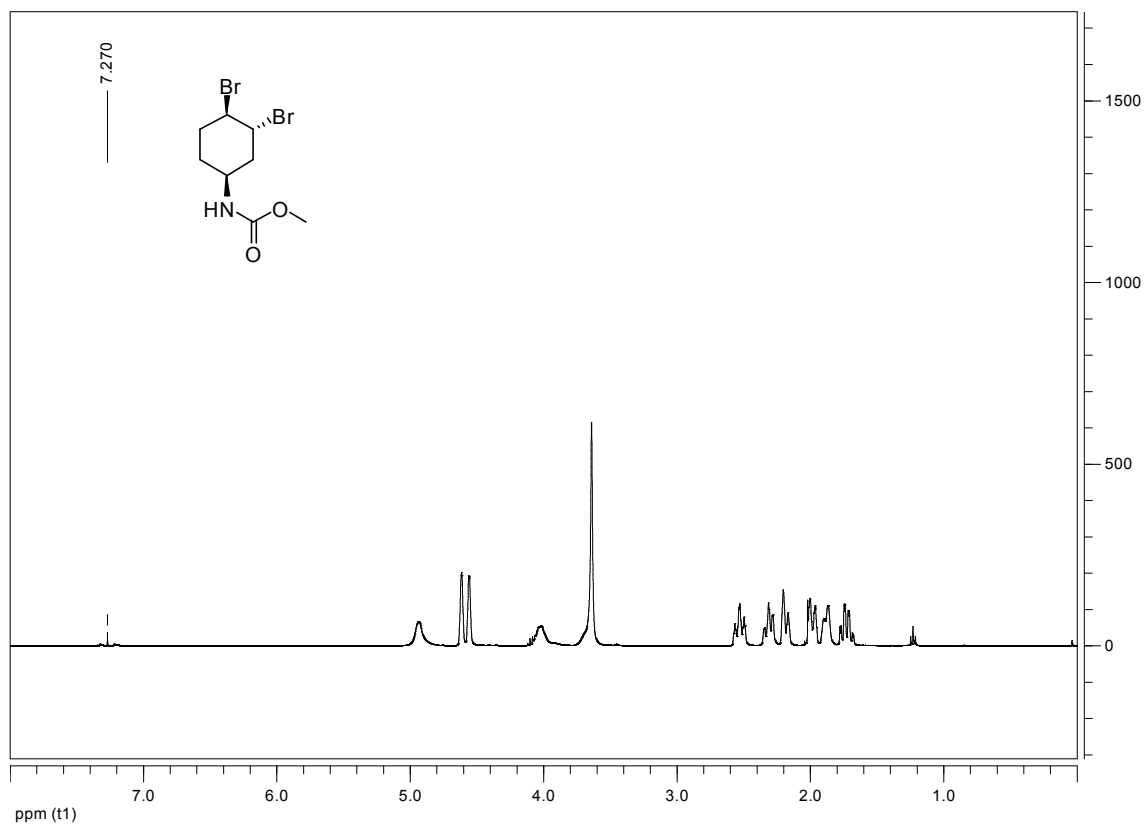
# Product 15



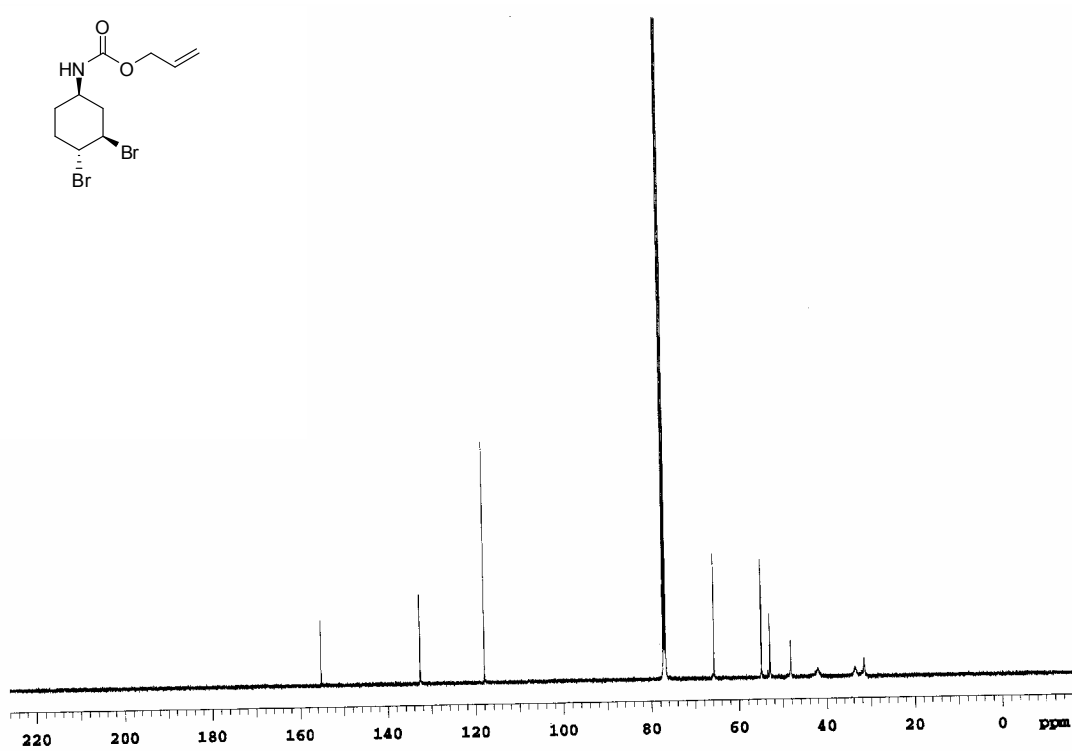
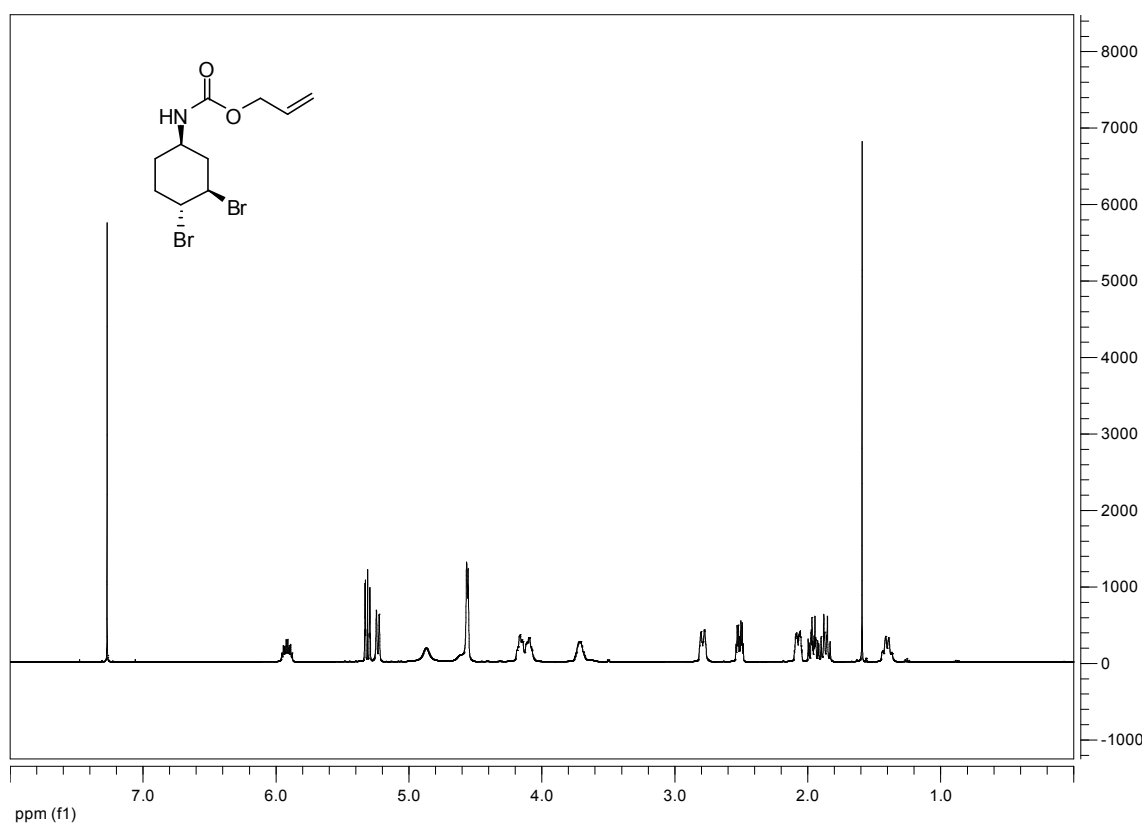
# Product 16



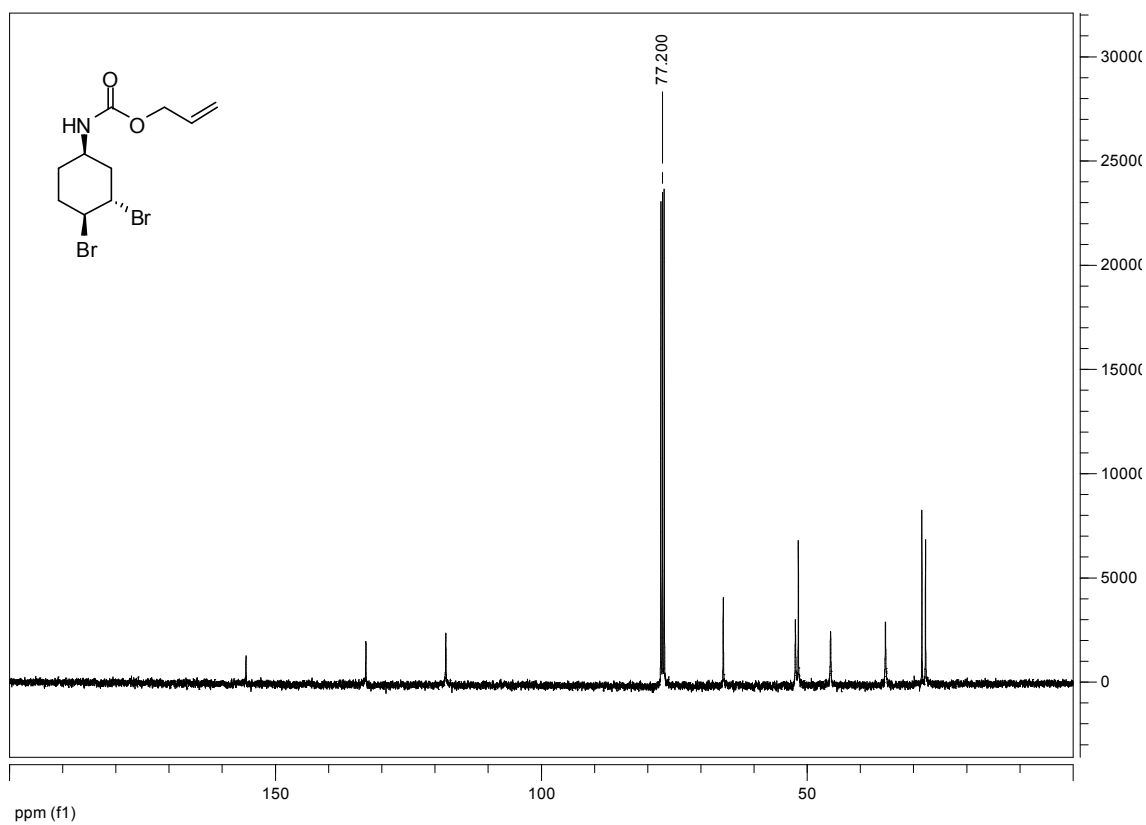
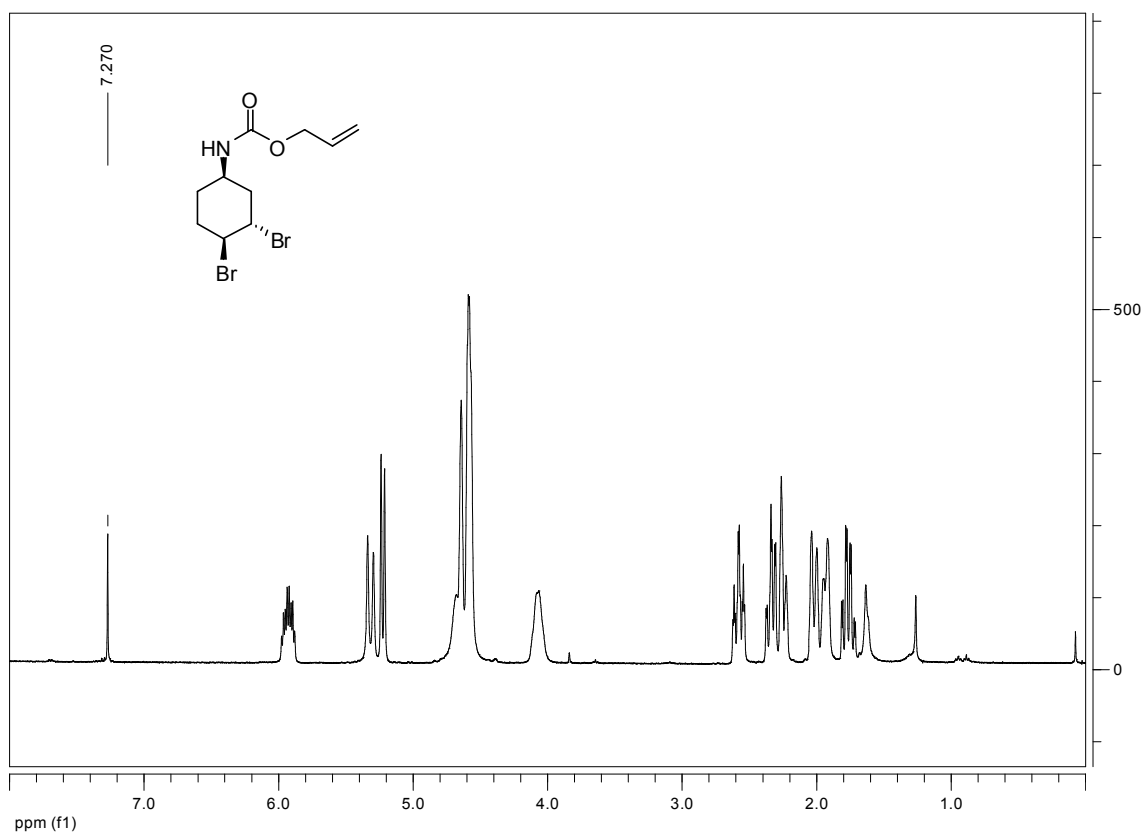
# Product 17



# Product 18

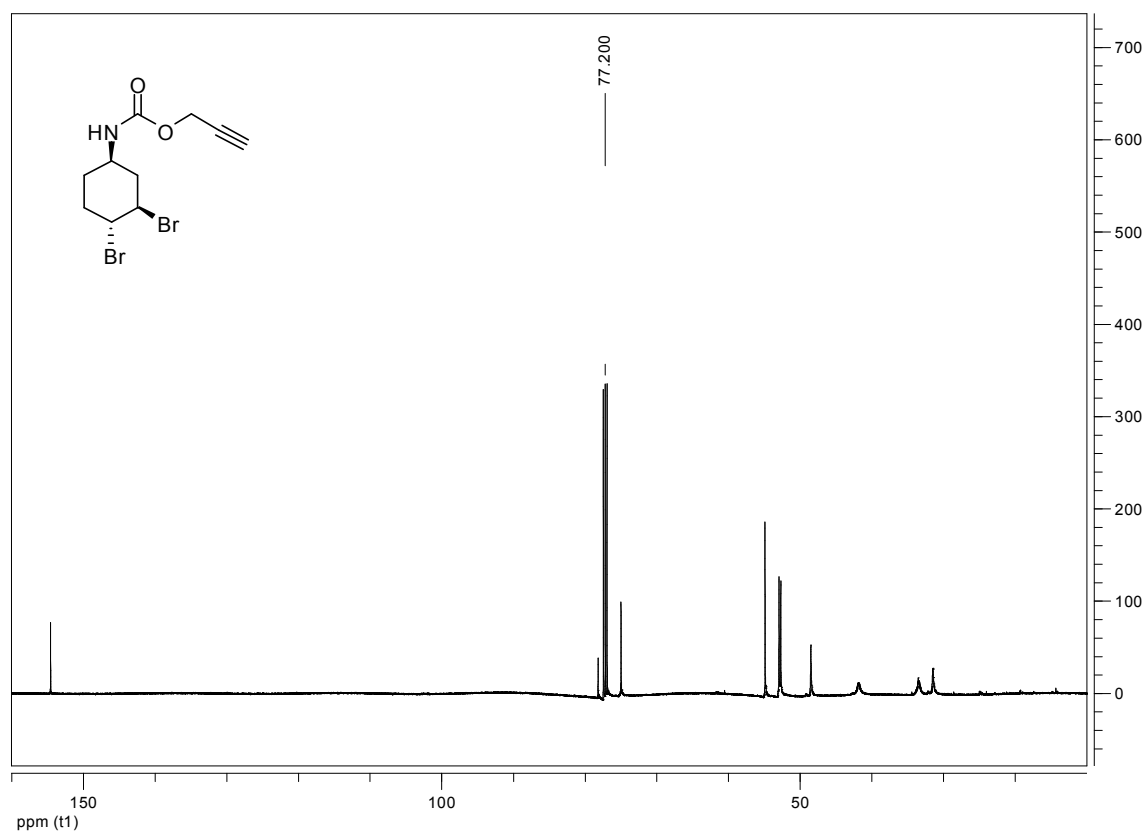
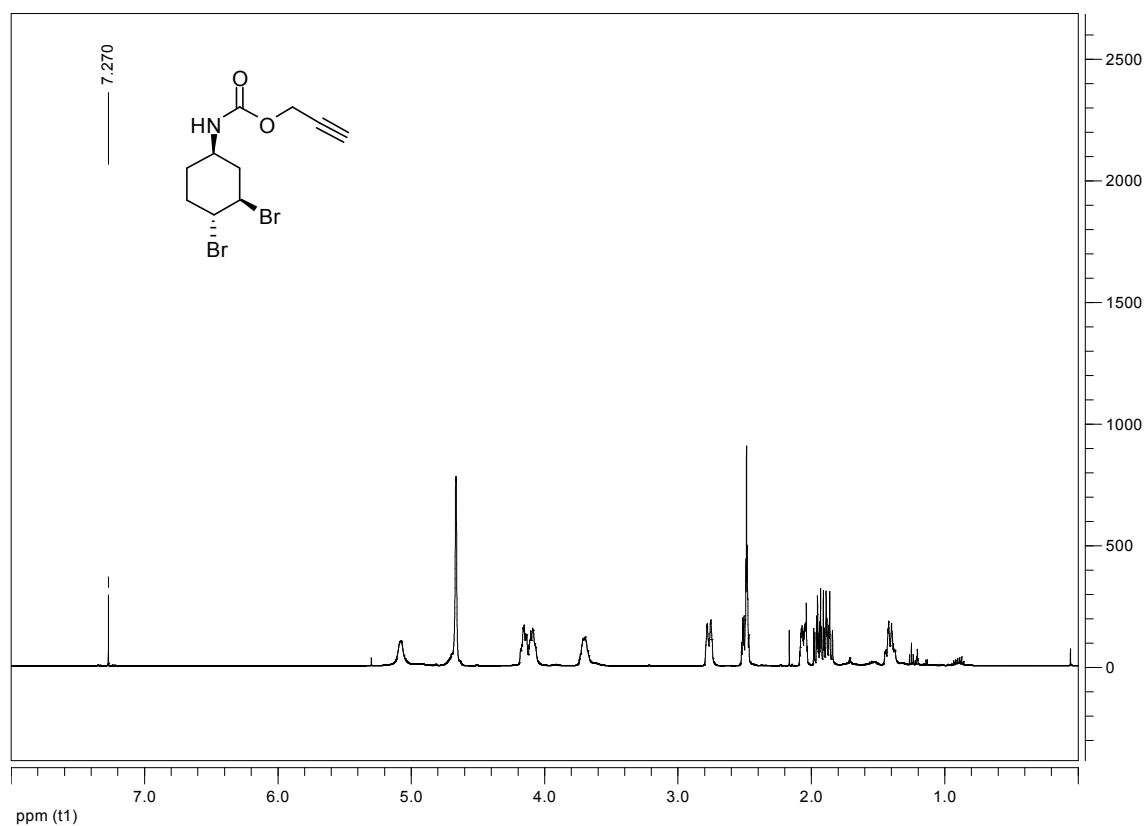


Product 19

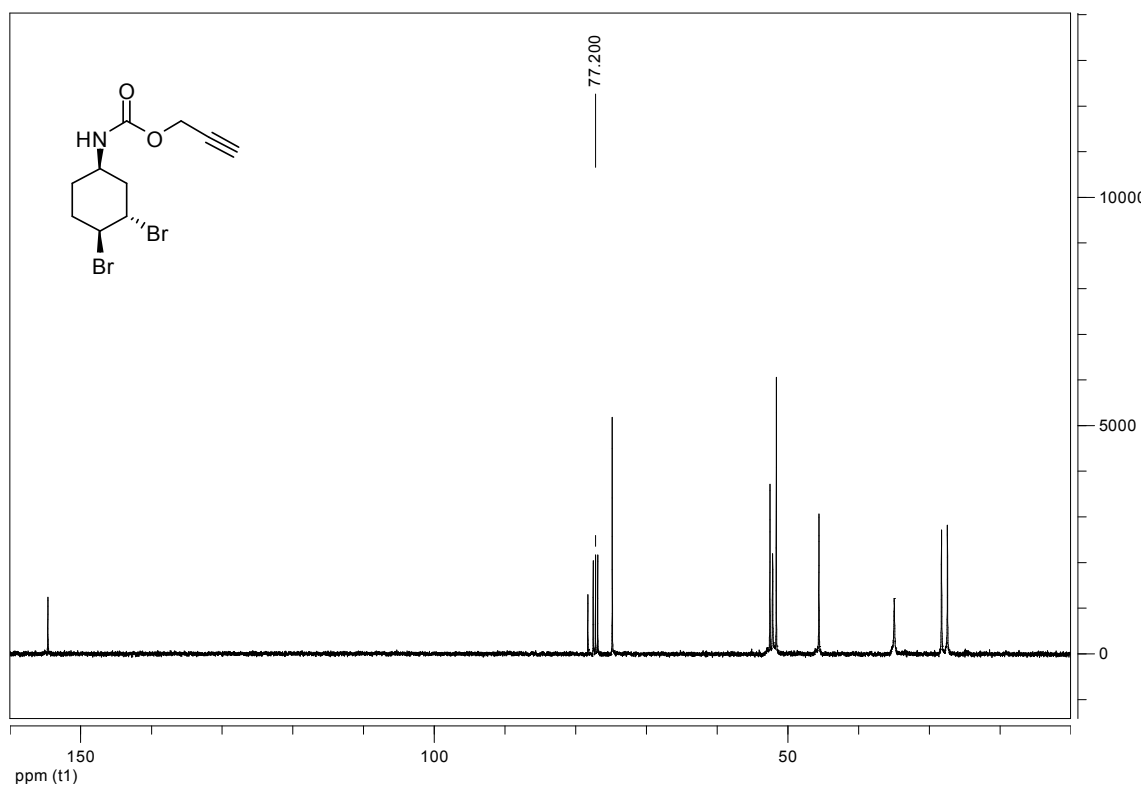
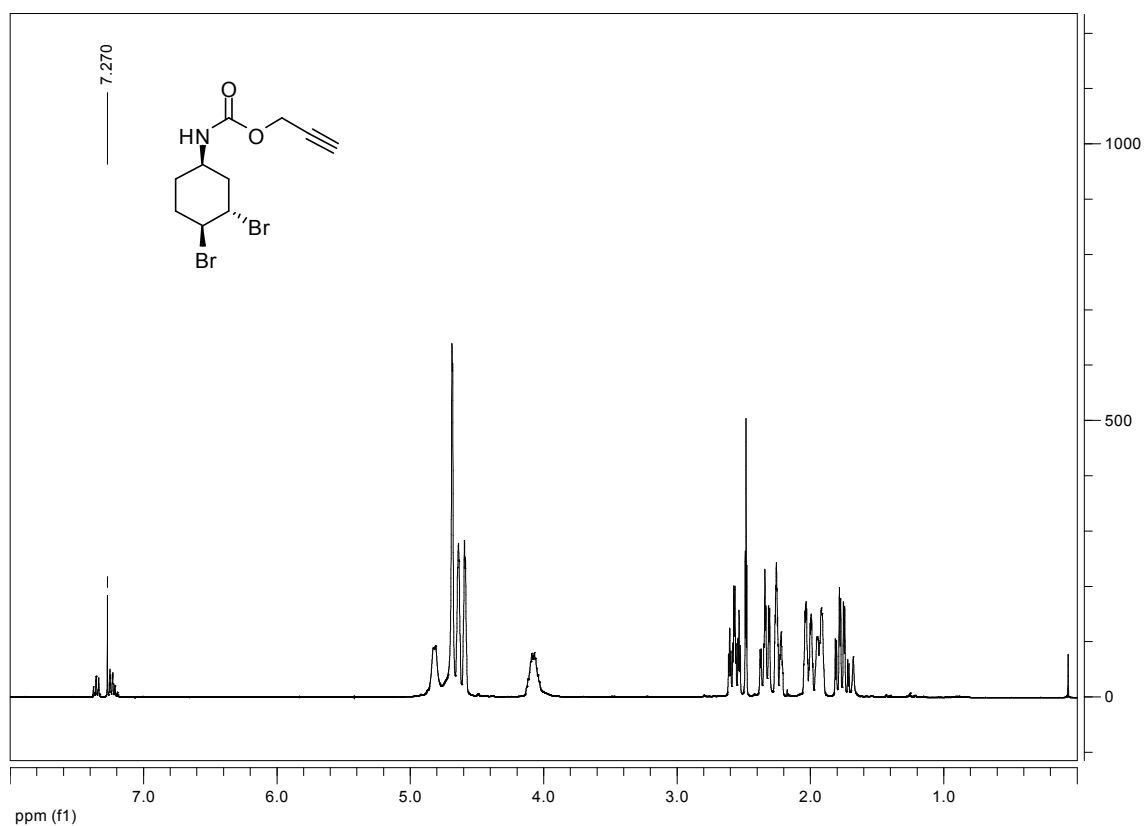




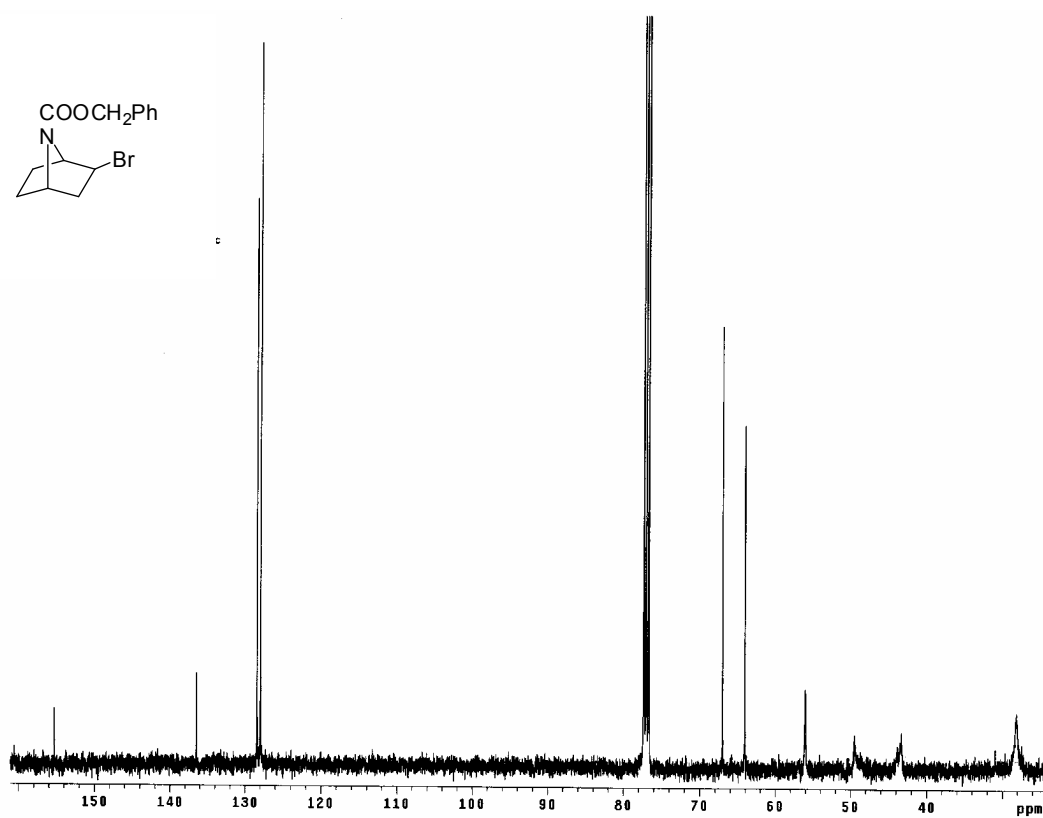
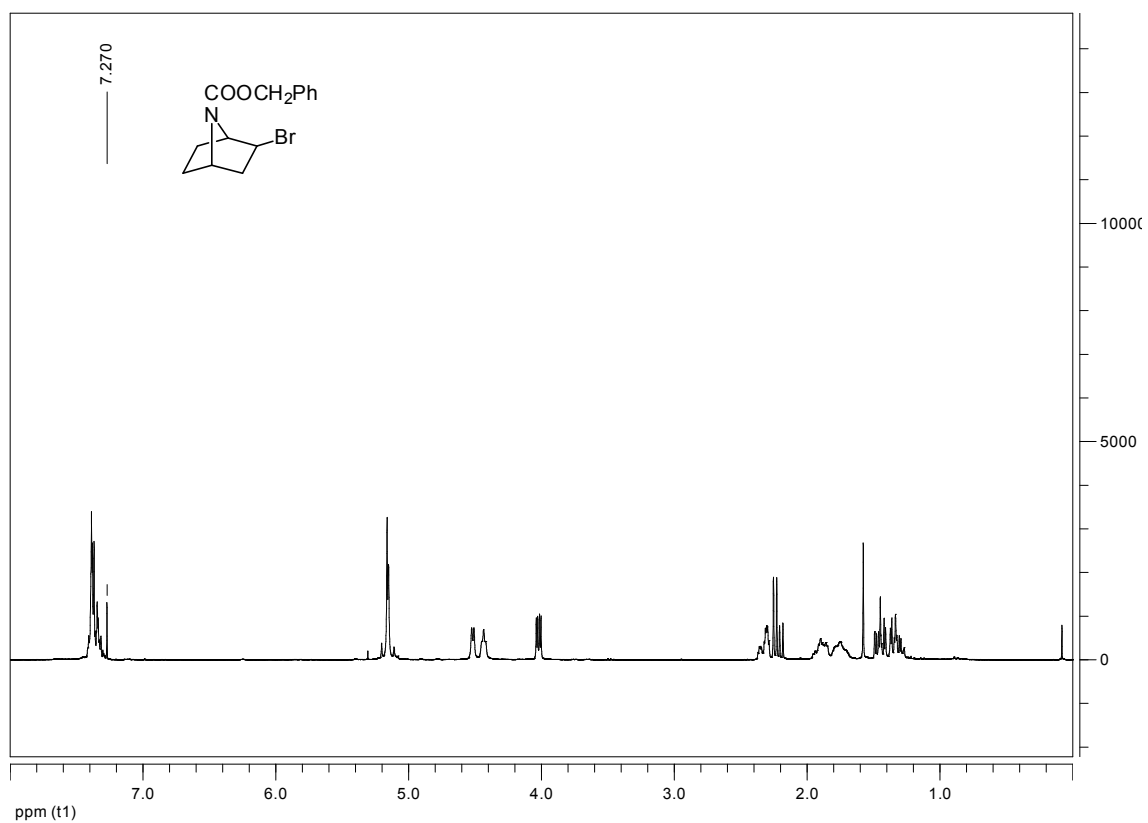
# Product 20



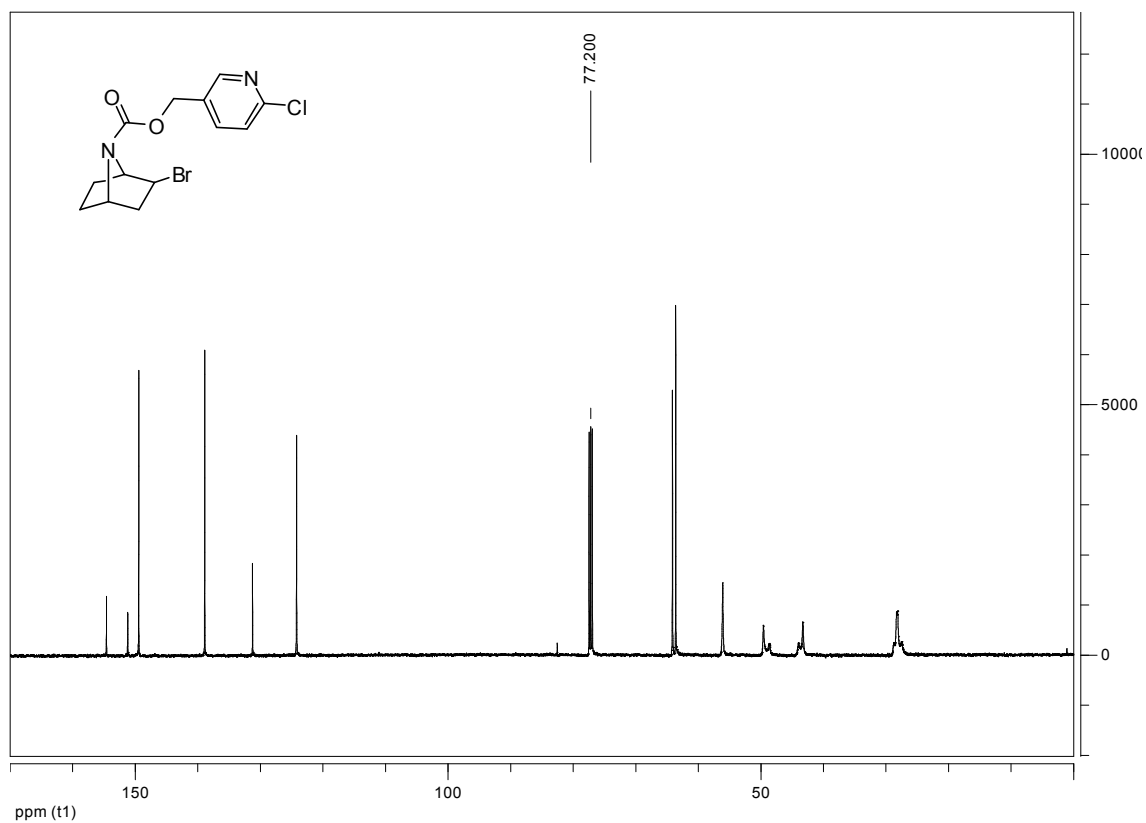
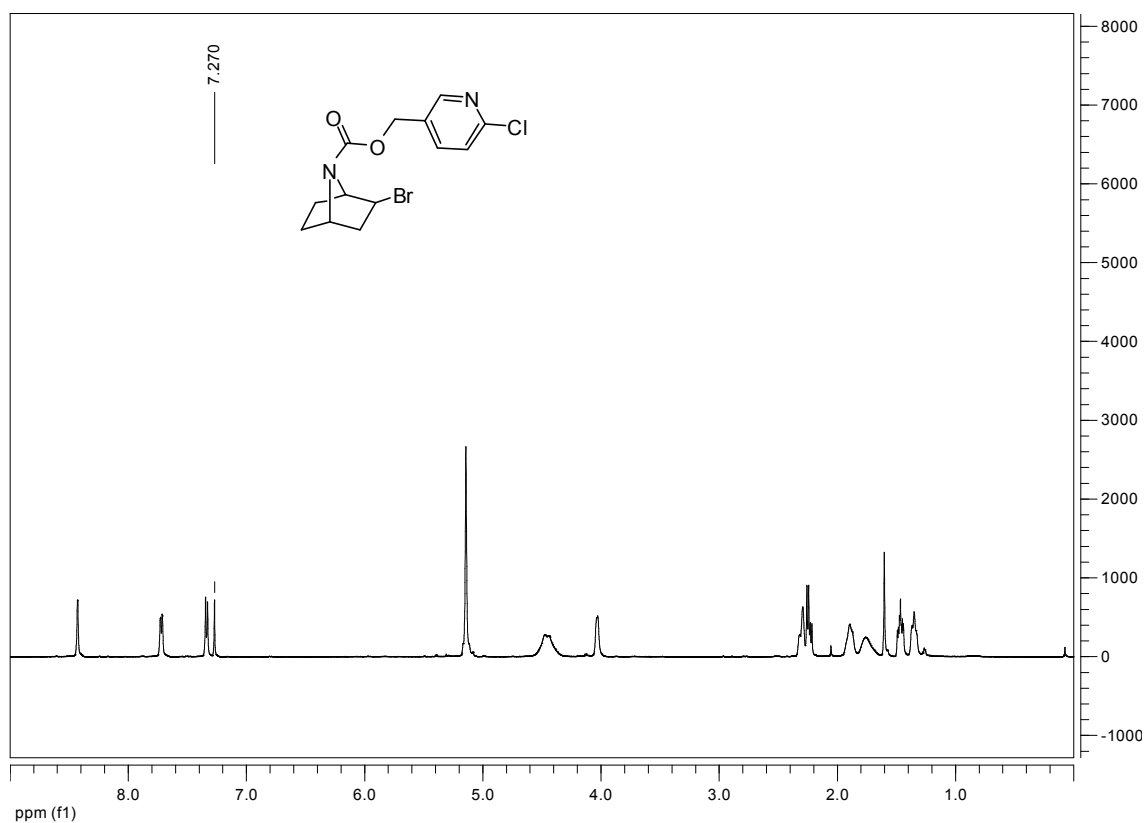
# Product 21



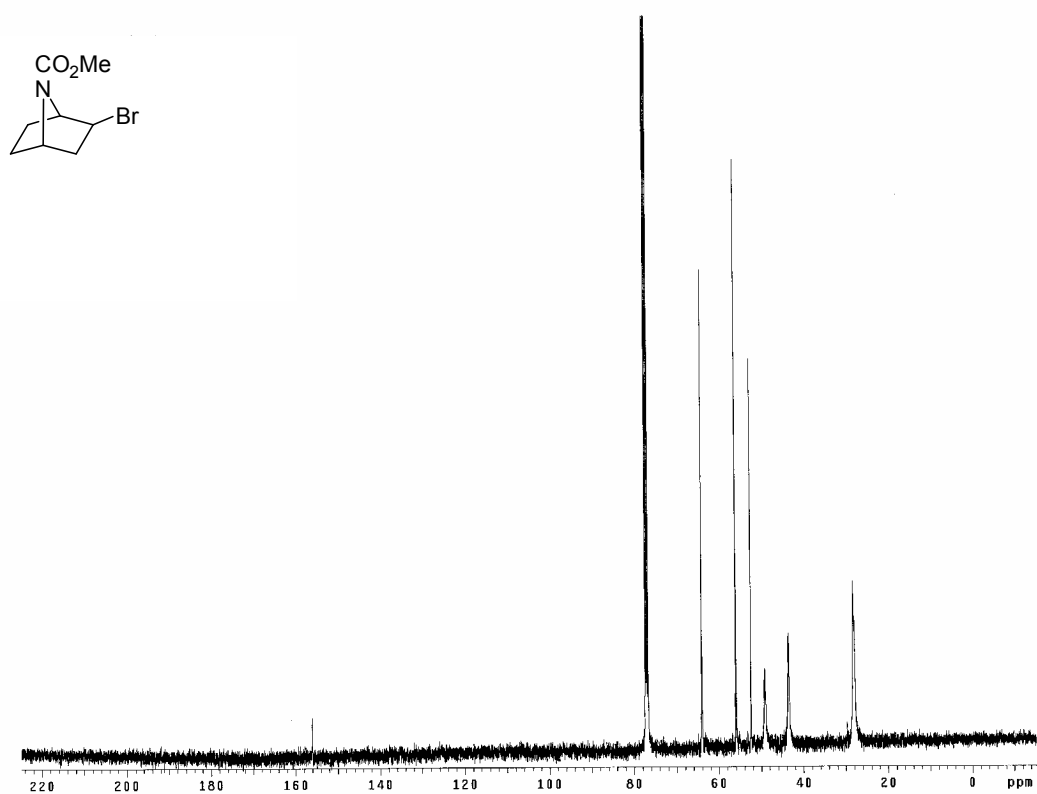
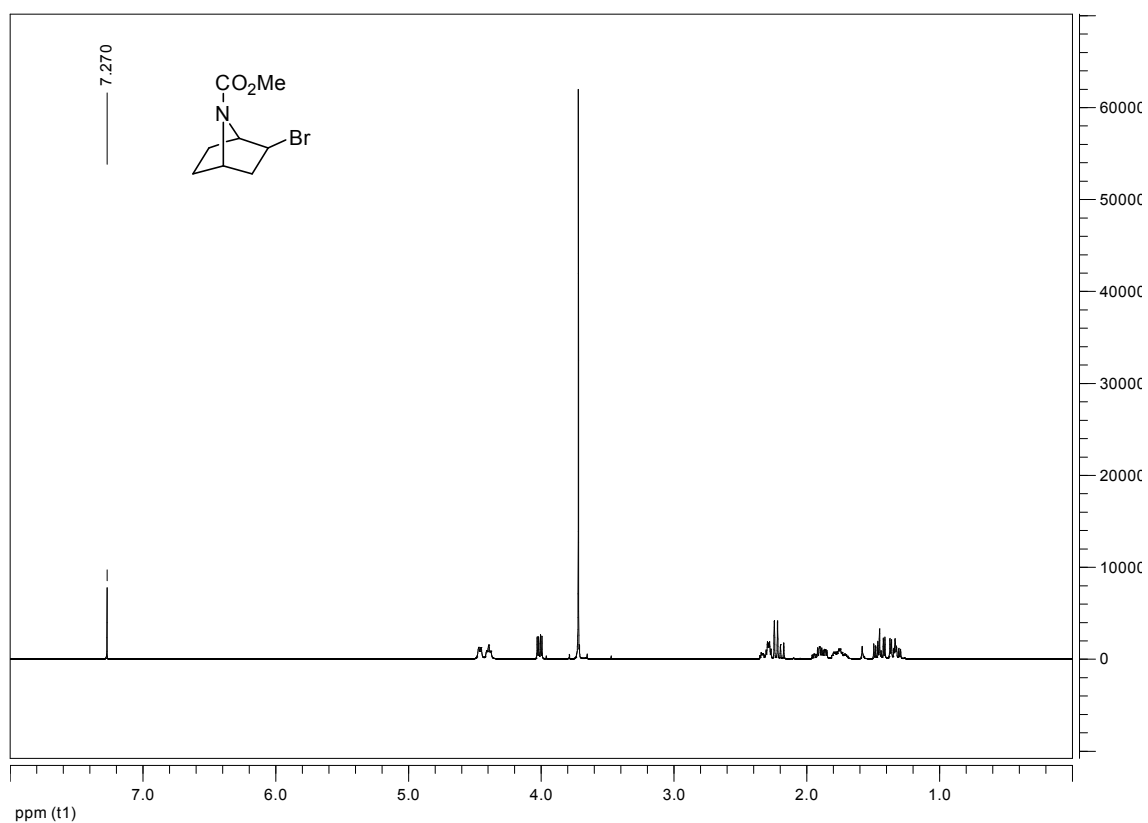
# Product 23



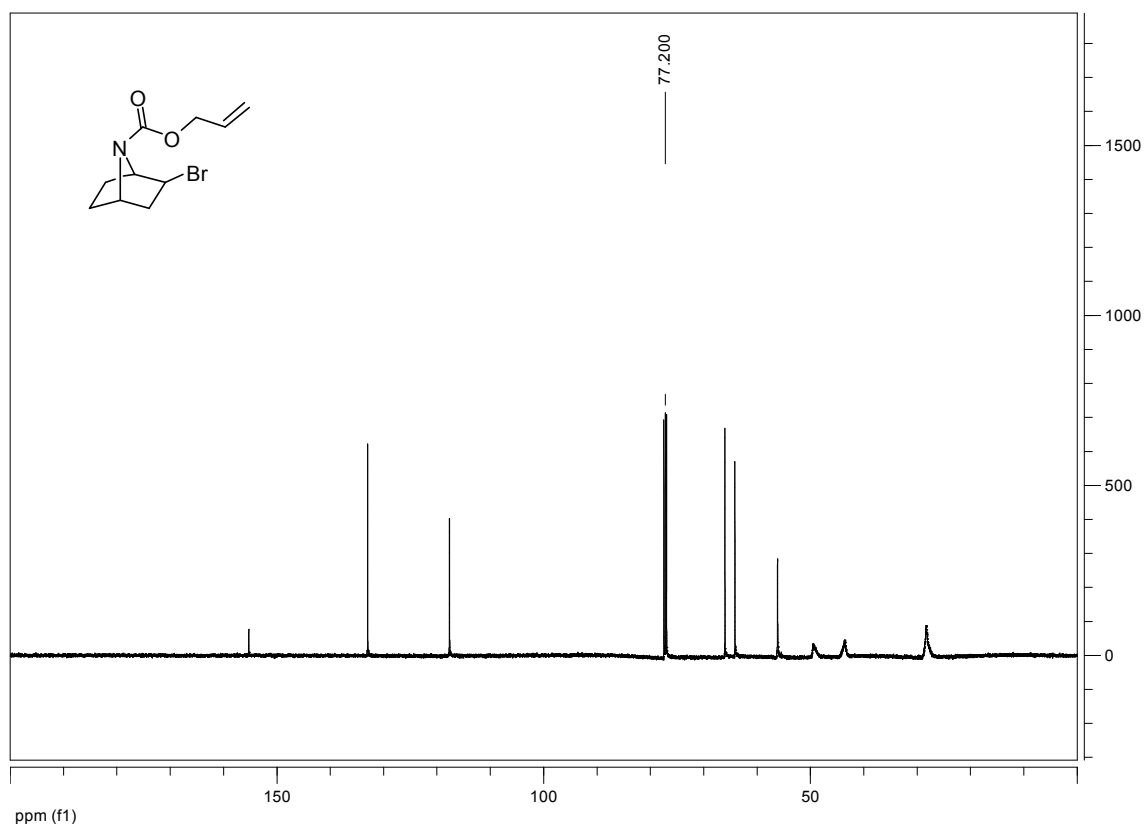
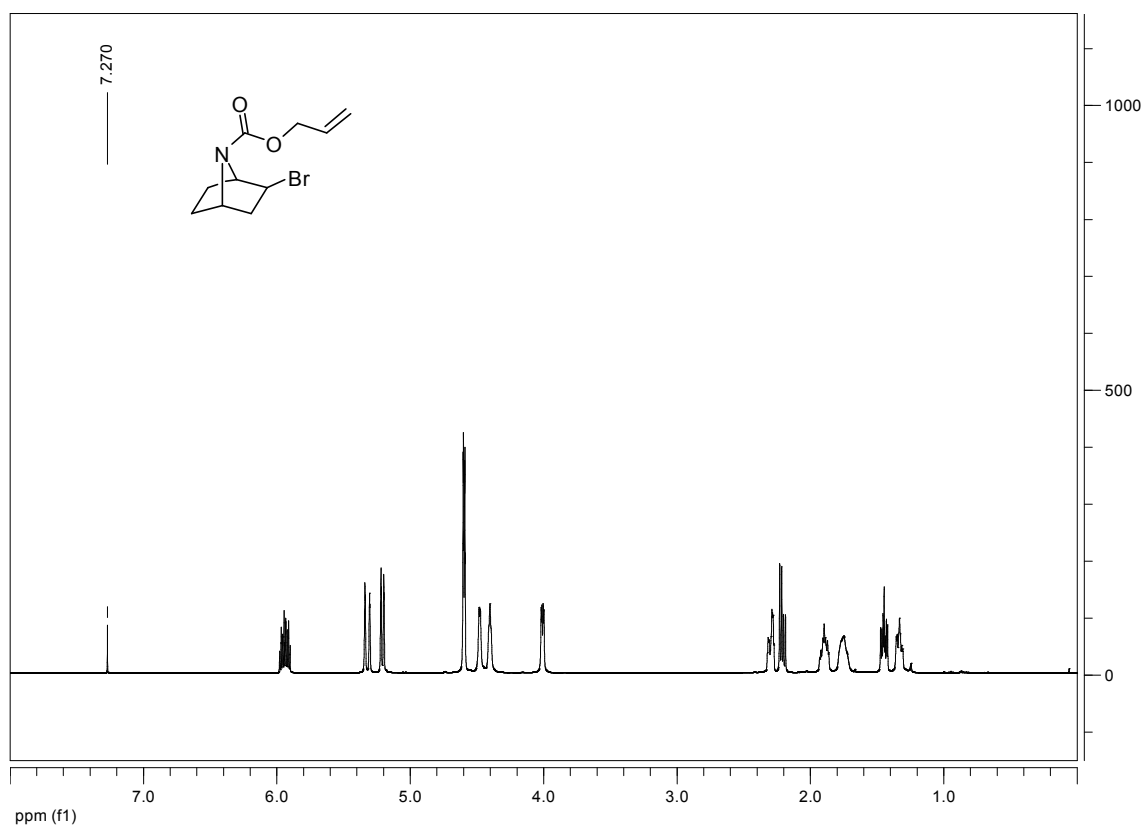
# Product 24

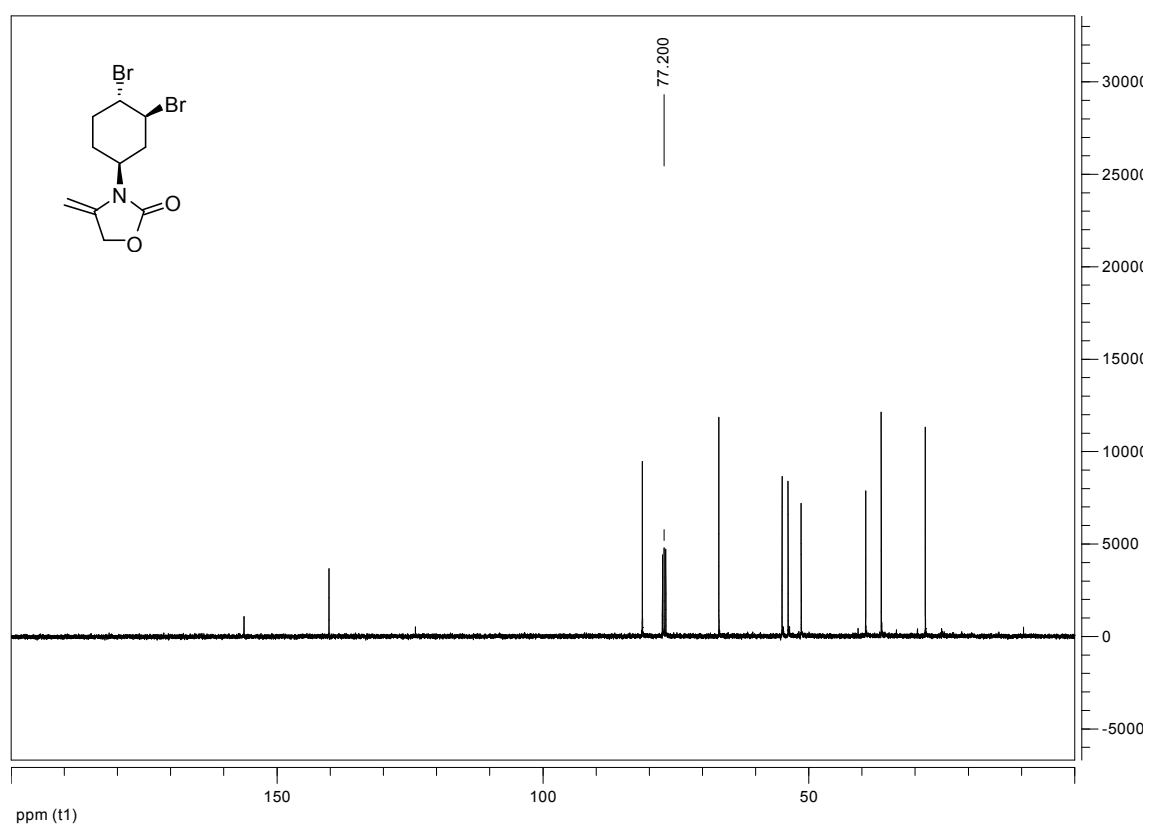
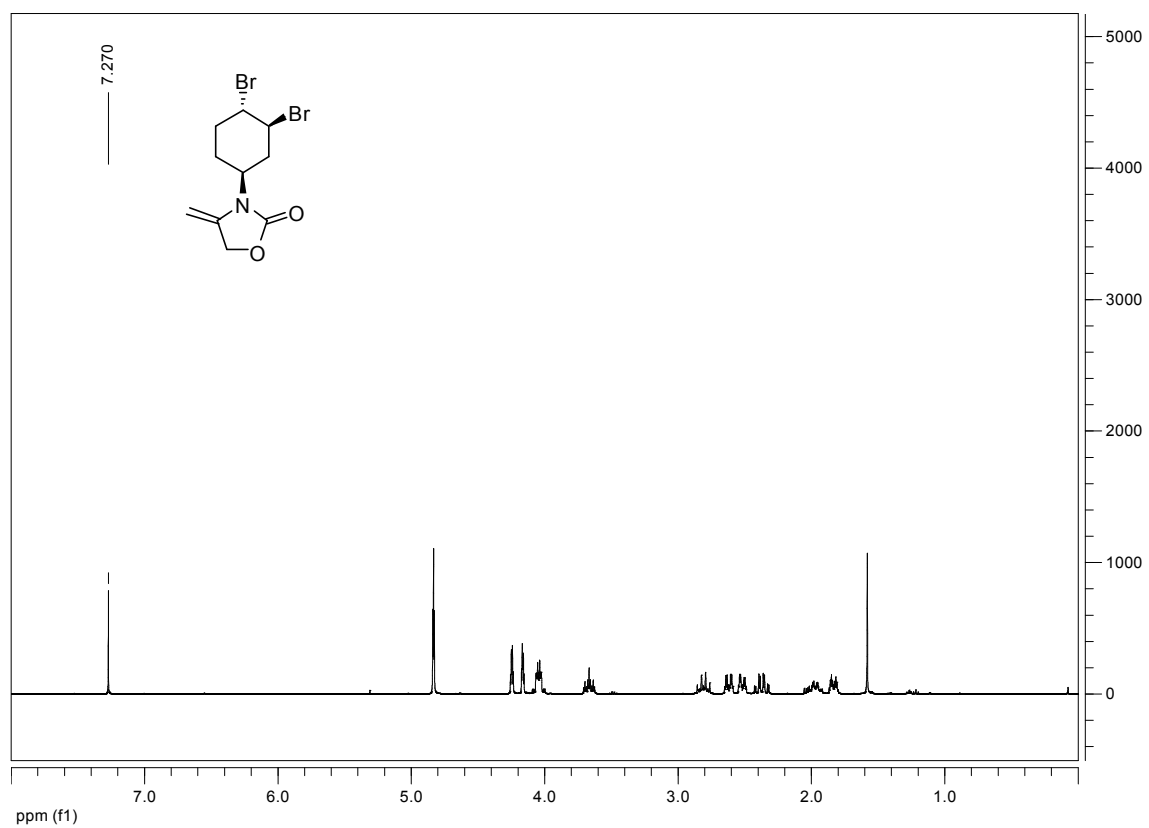


Product 25

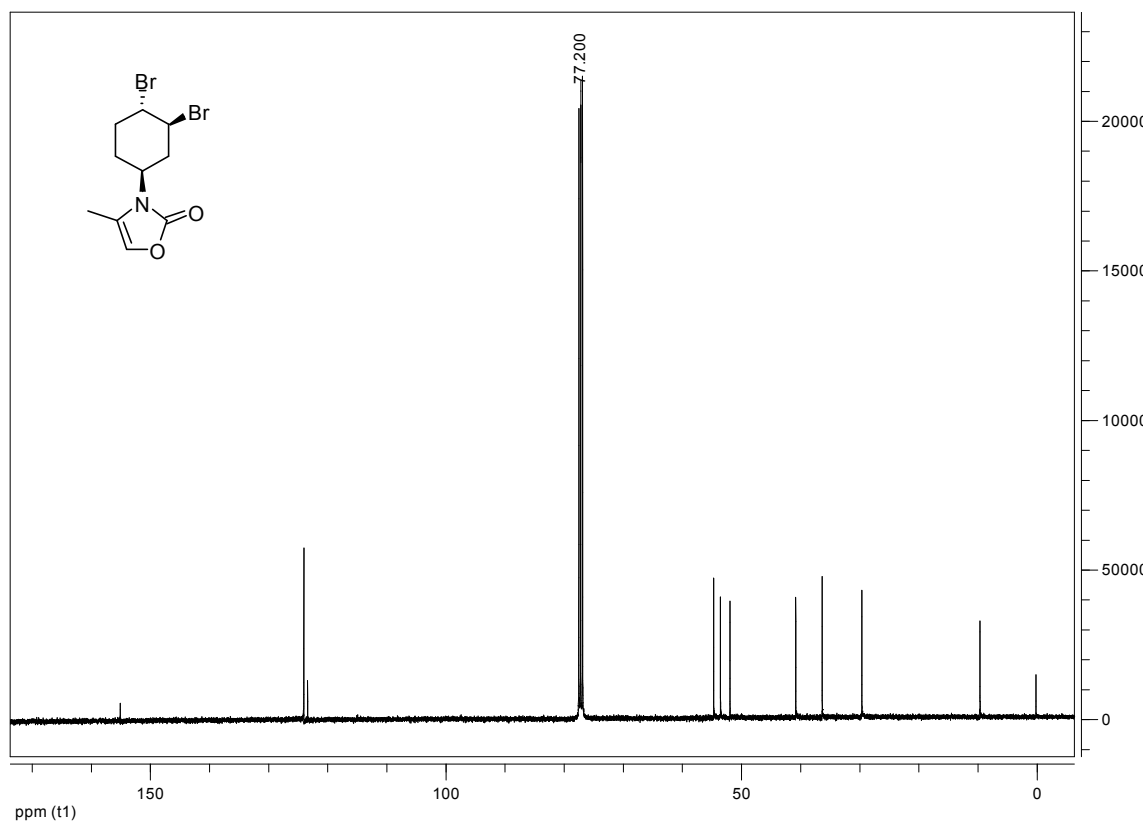
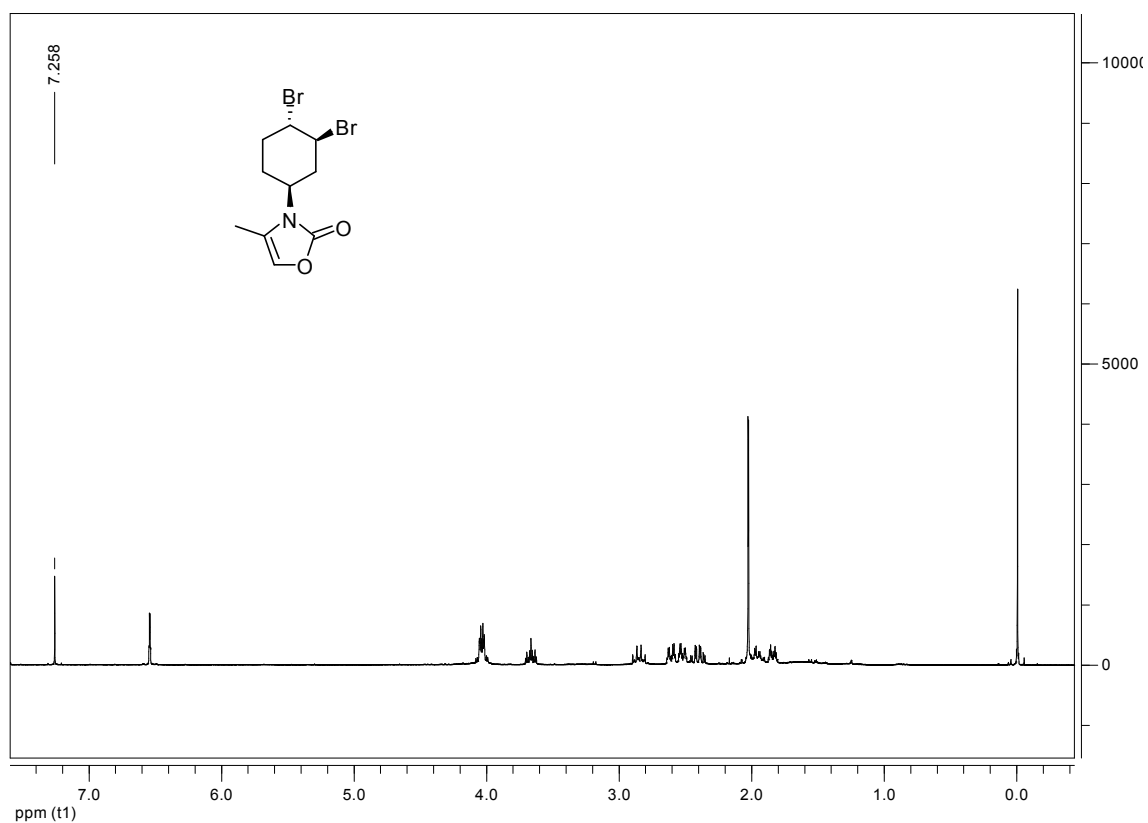


Product 26



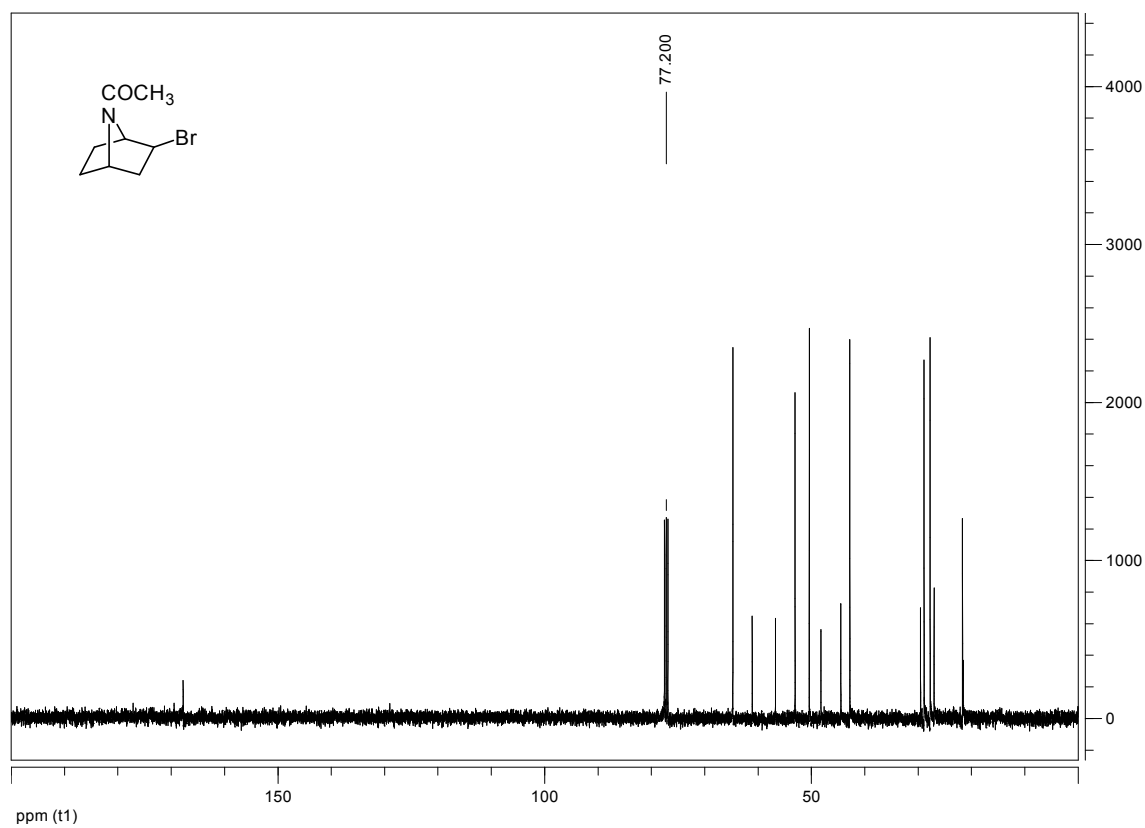
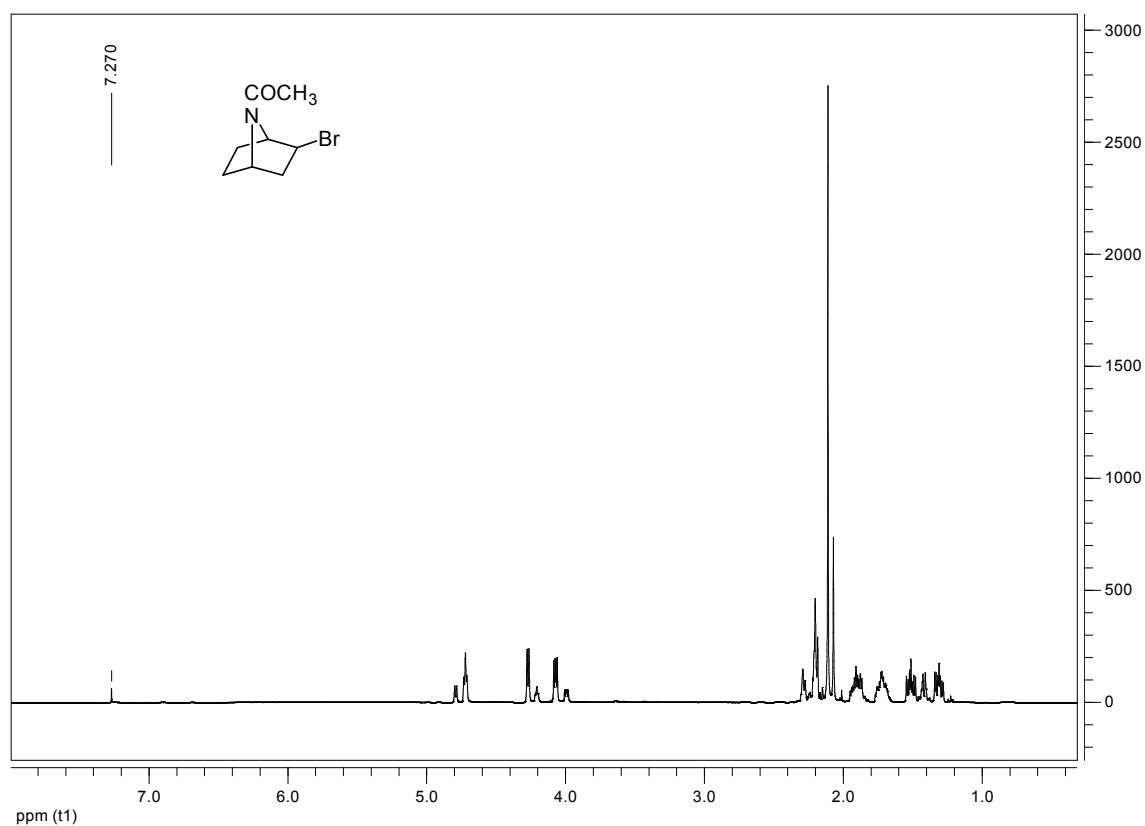
Product **27**

# Product 28

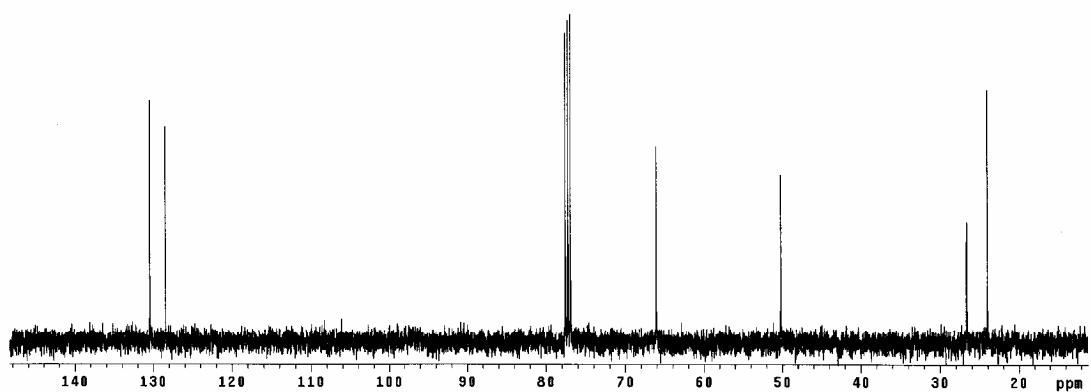
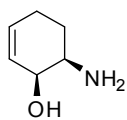
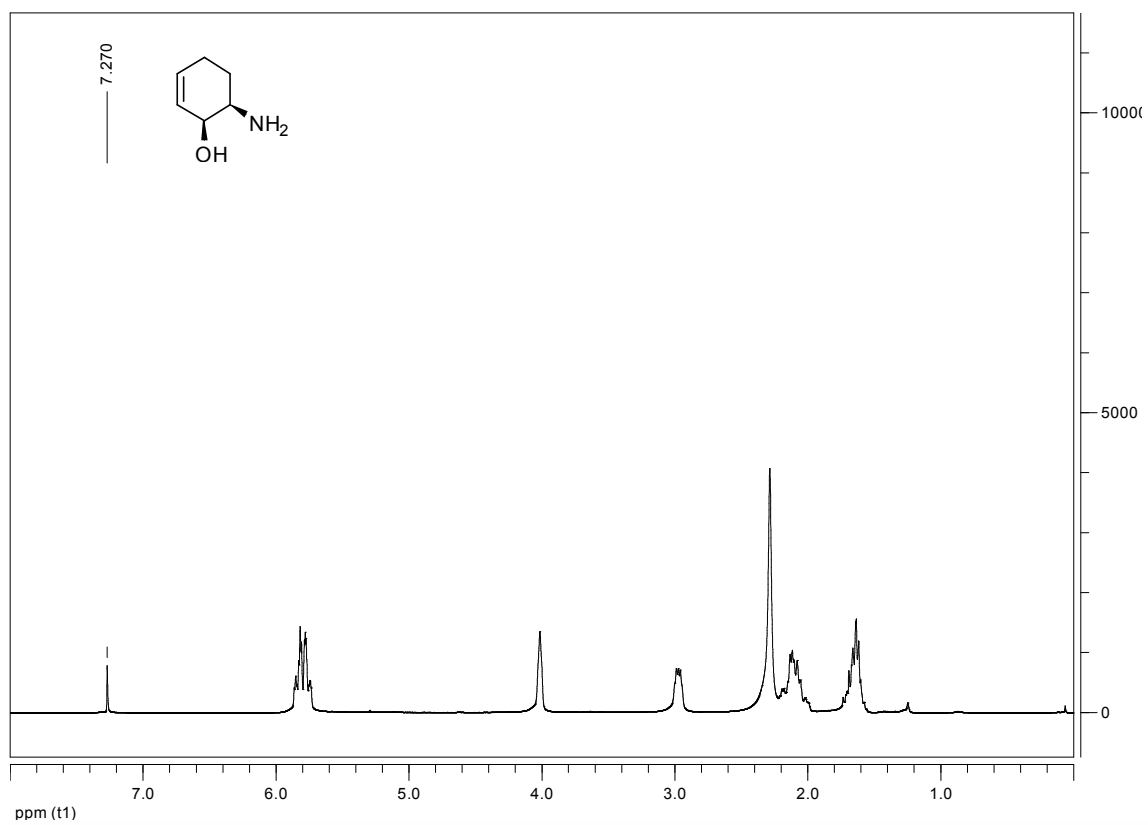




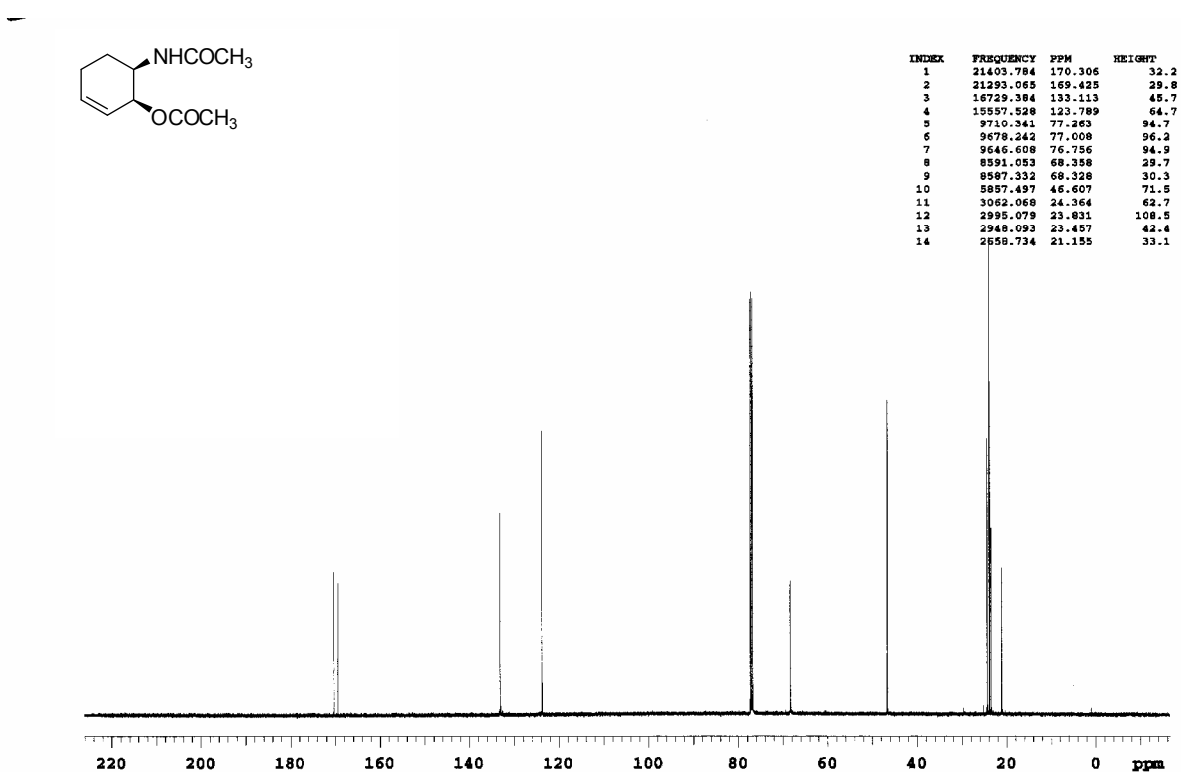
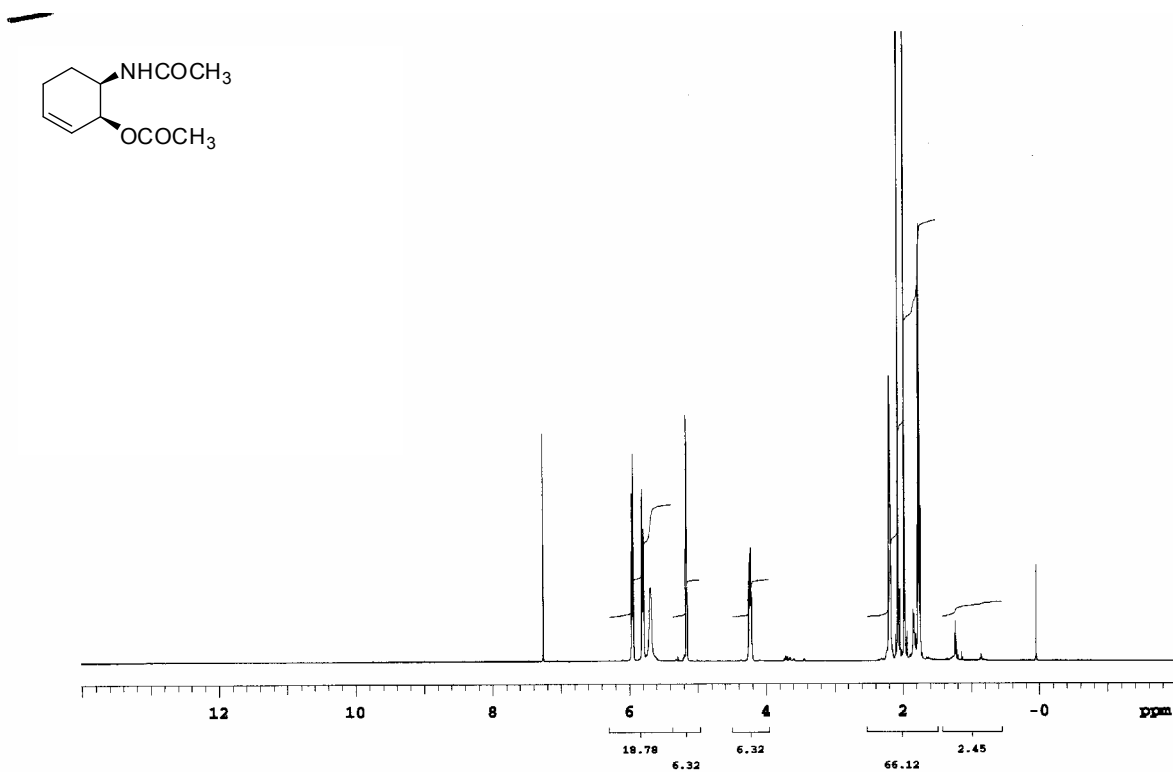
Product **30**



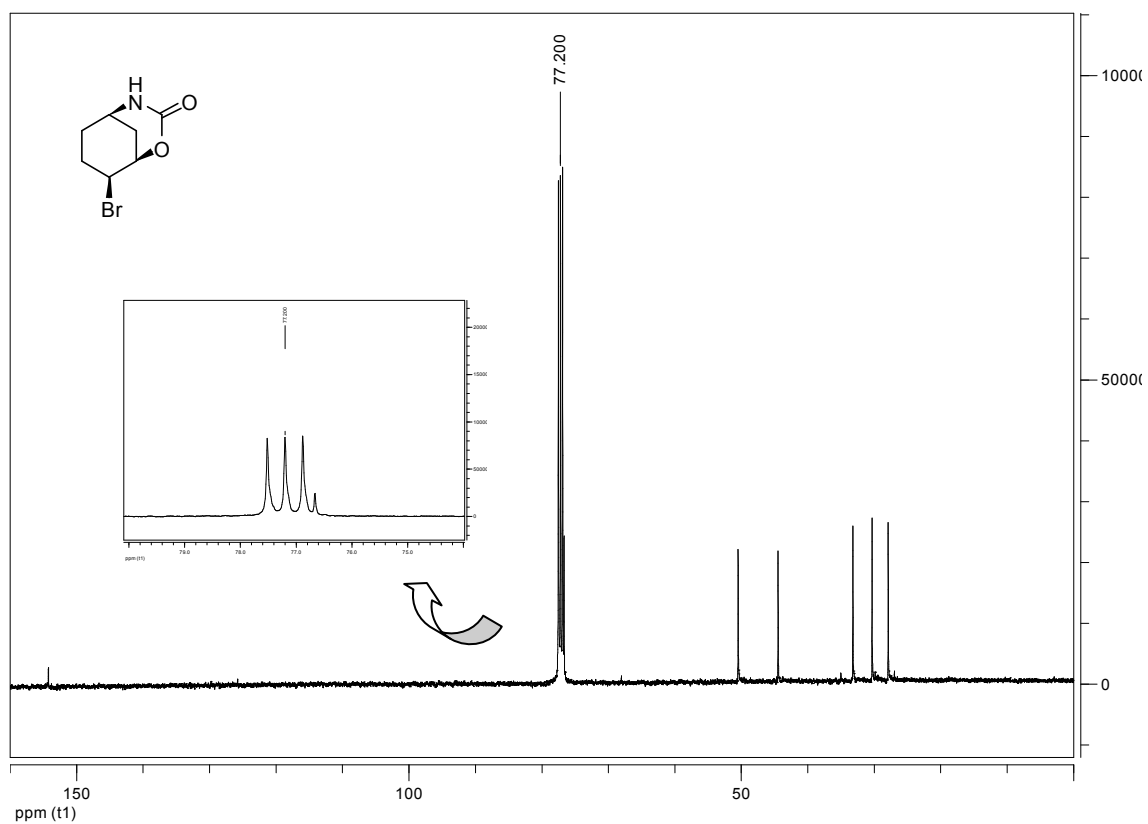
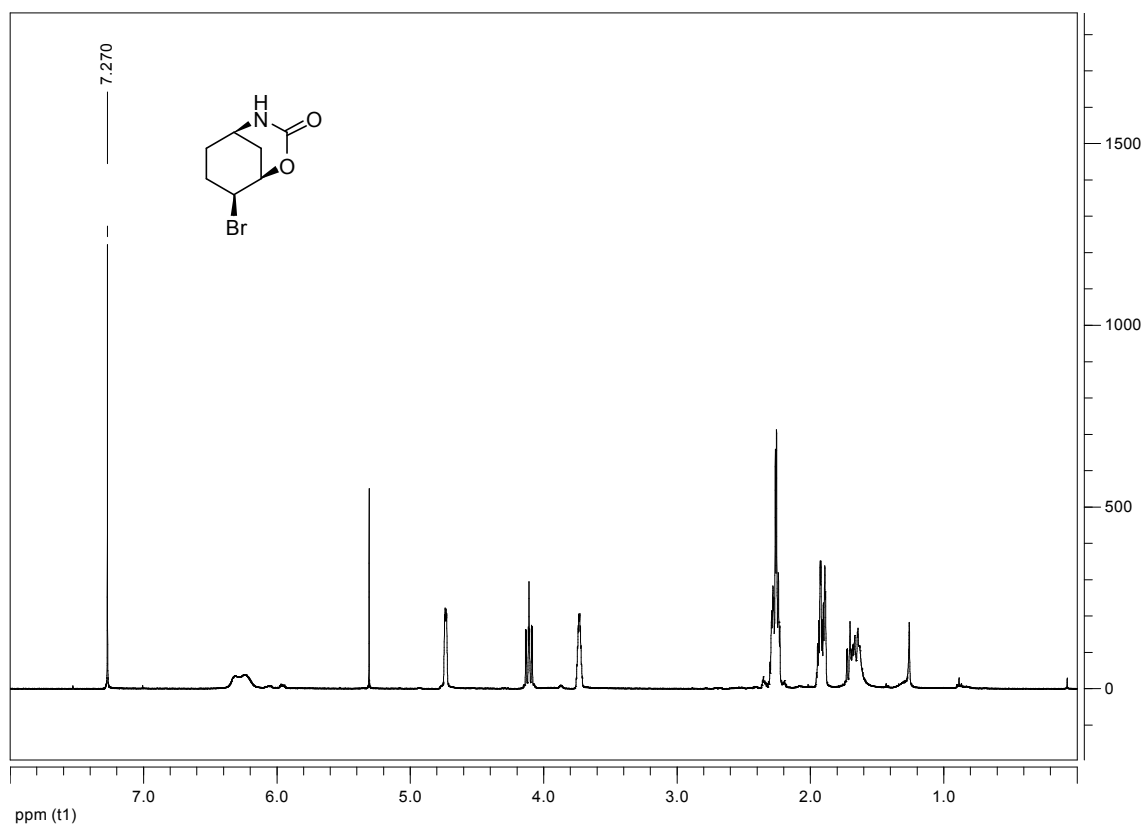
Product **33**



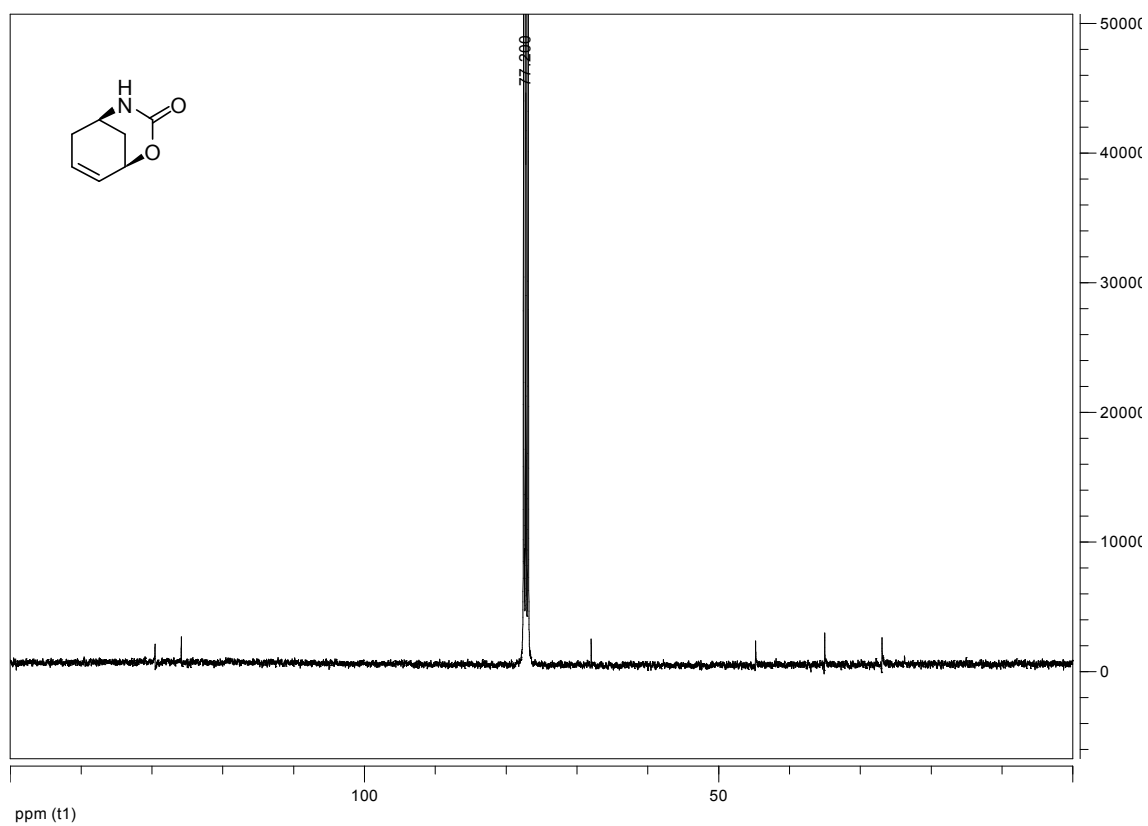
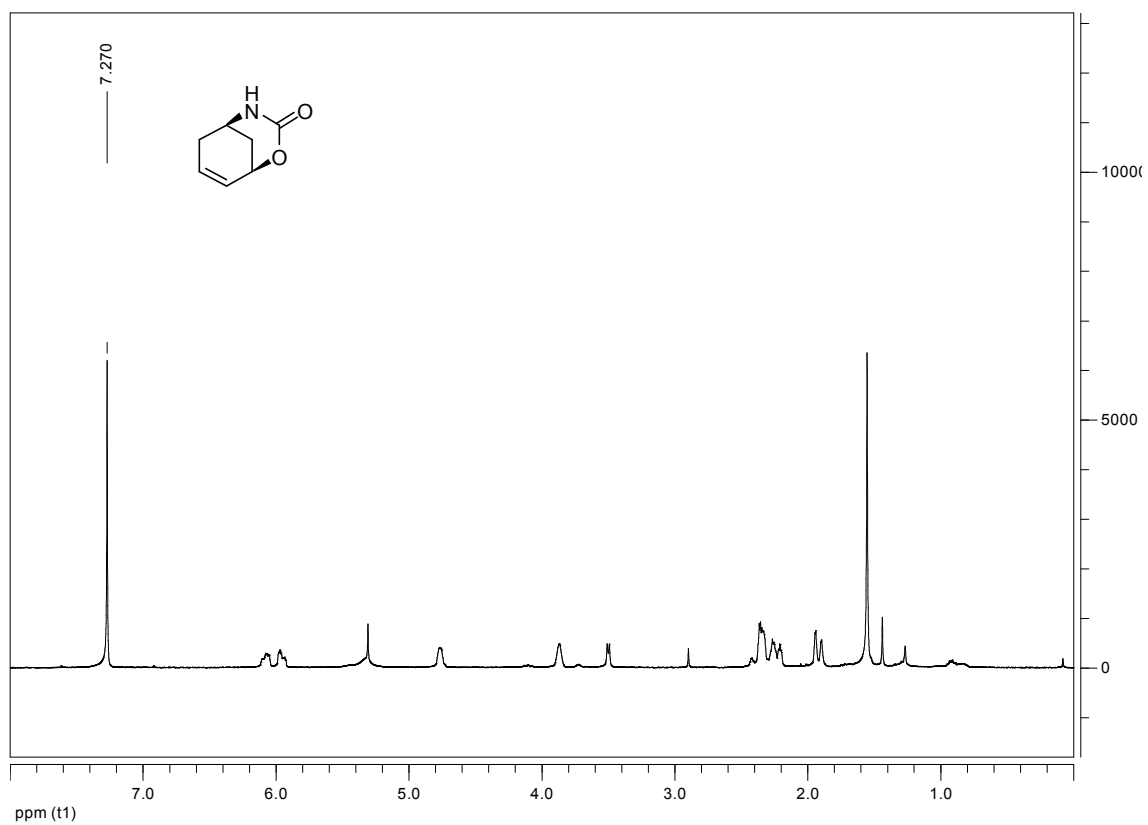
Product 34



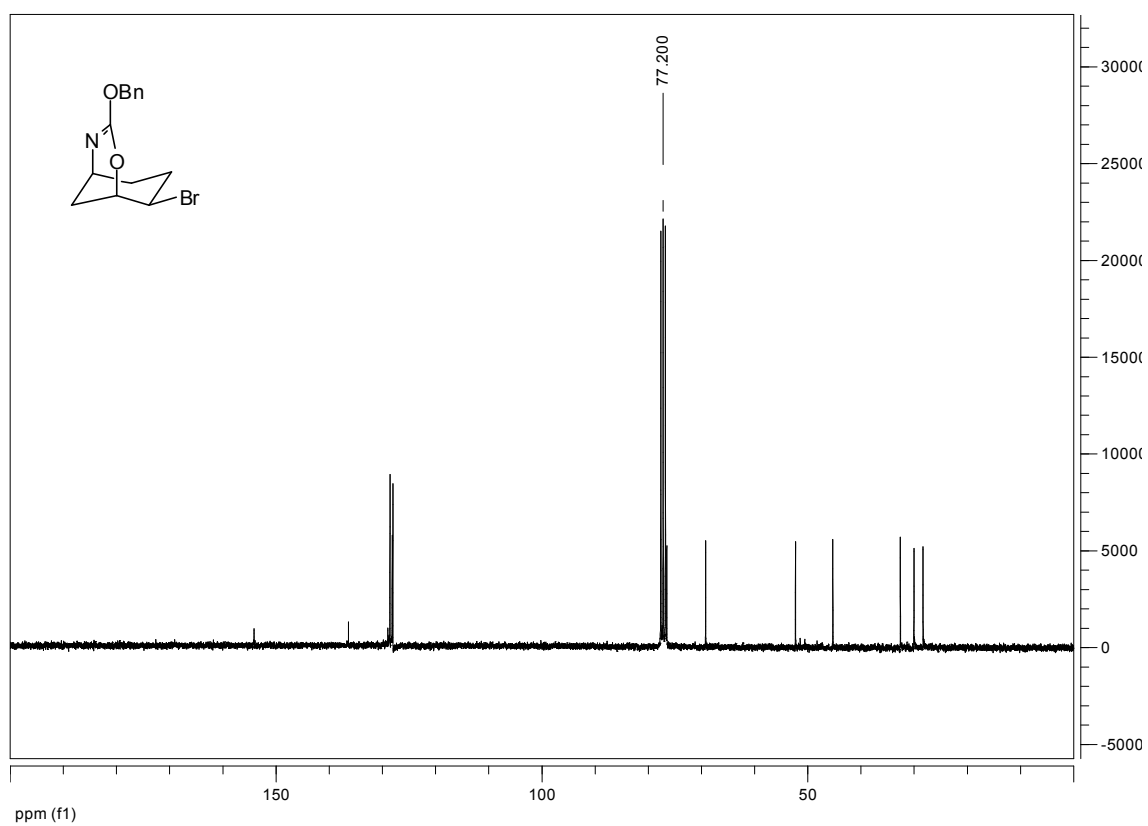
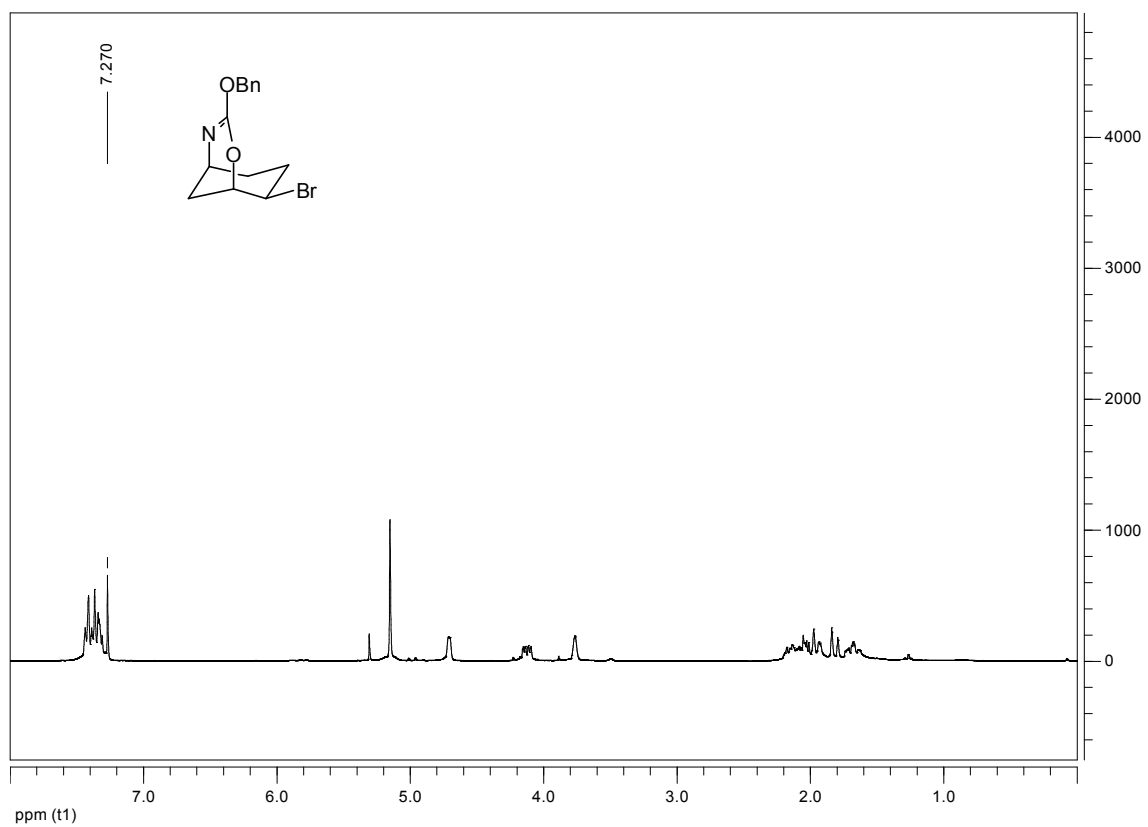
Product 36



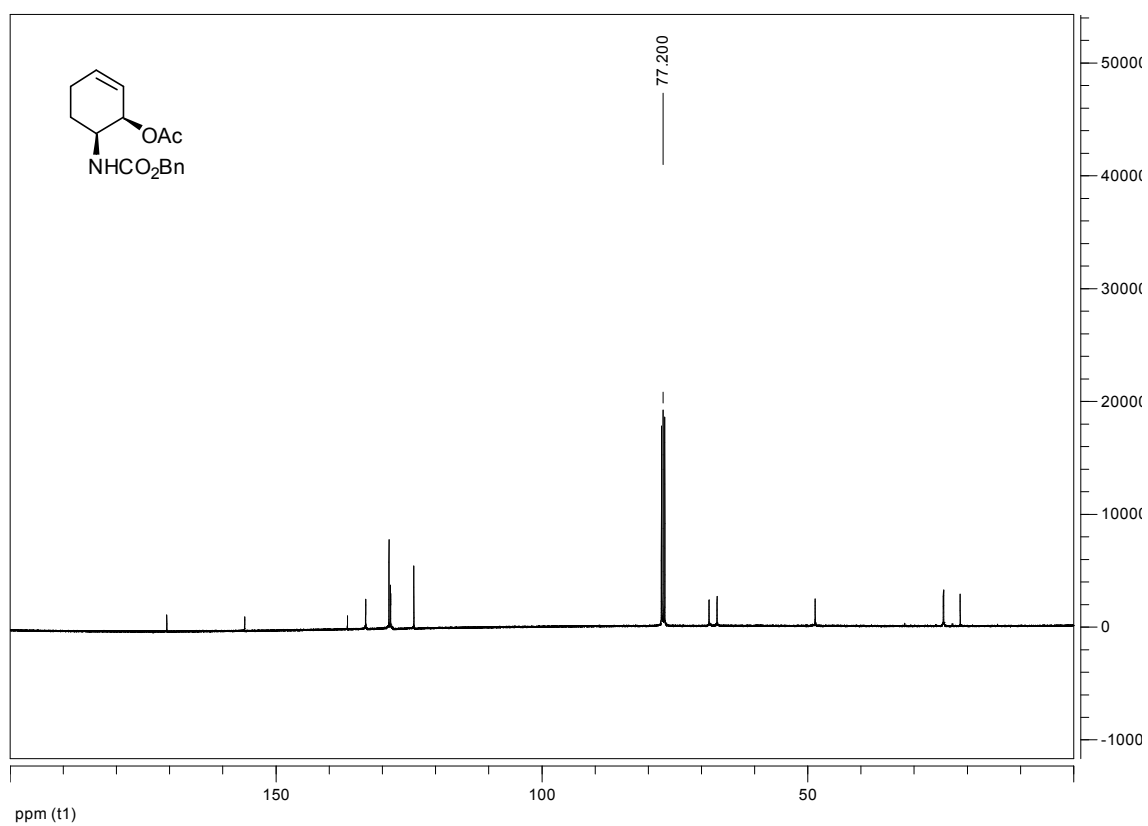
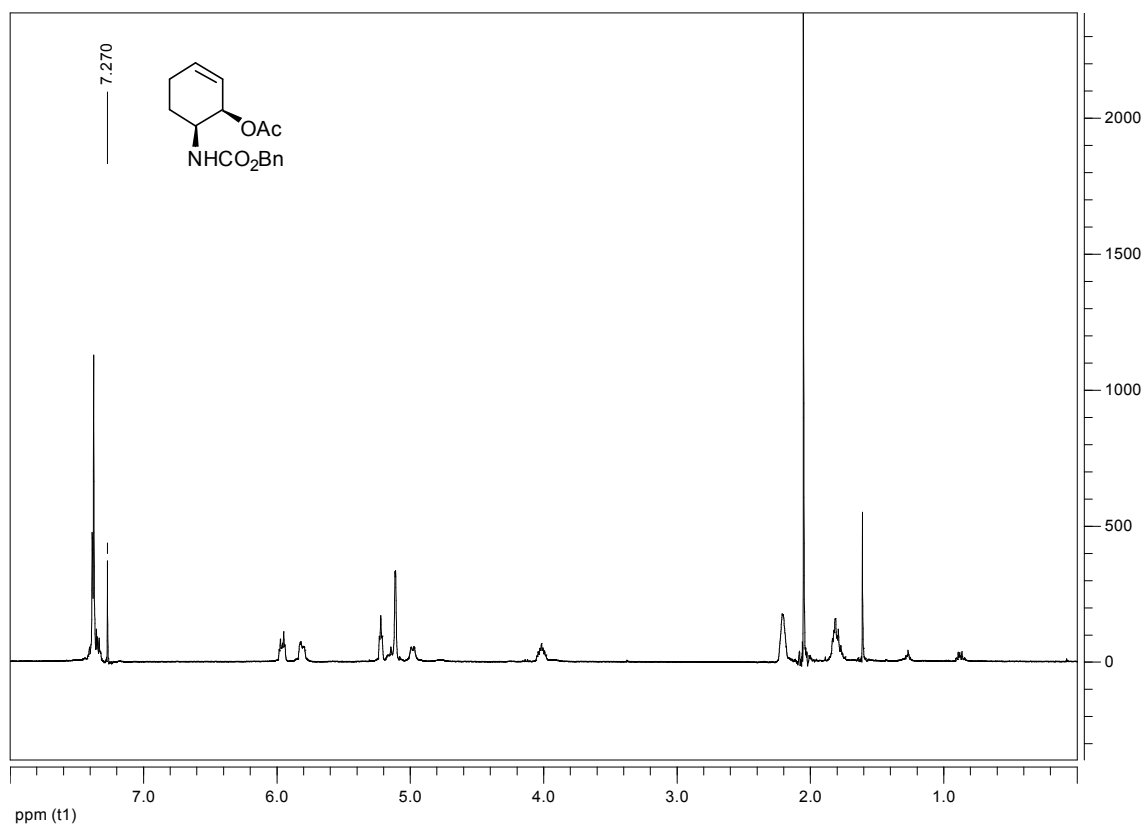
Product 37



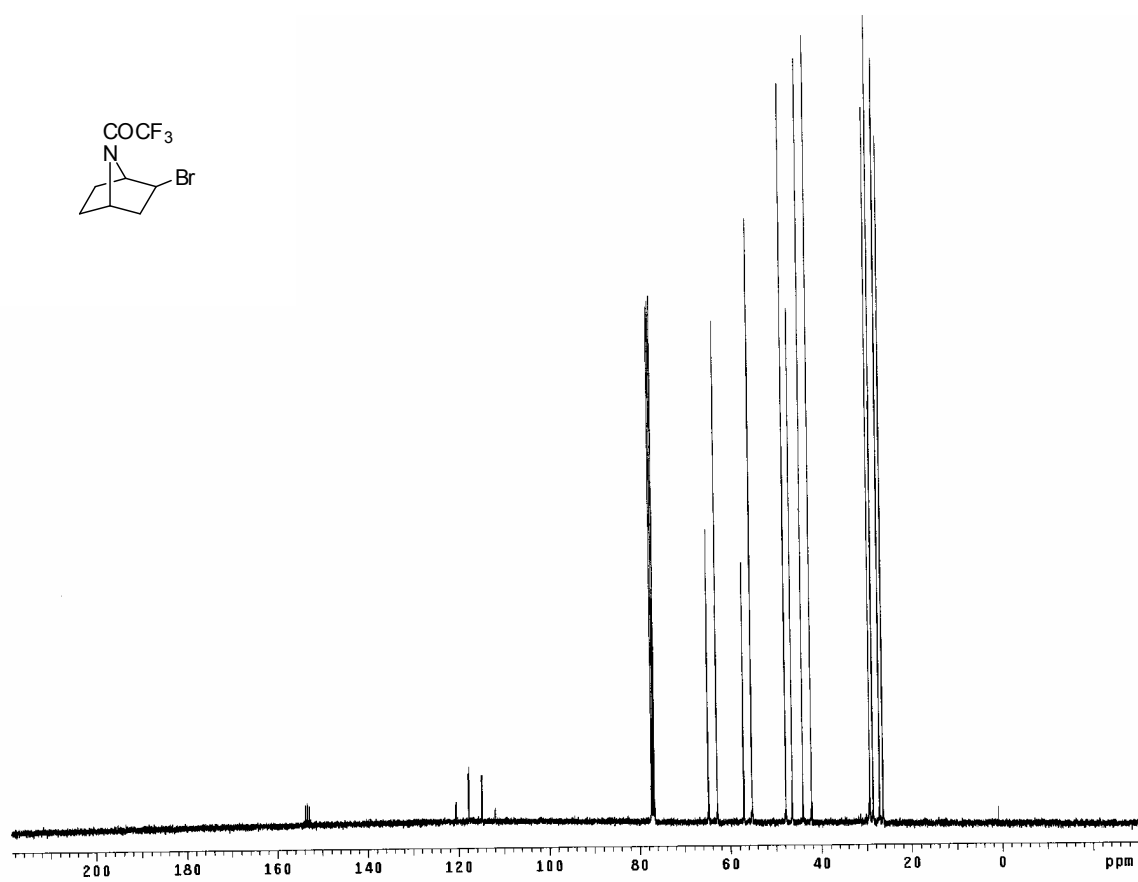
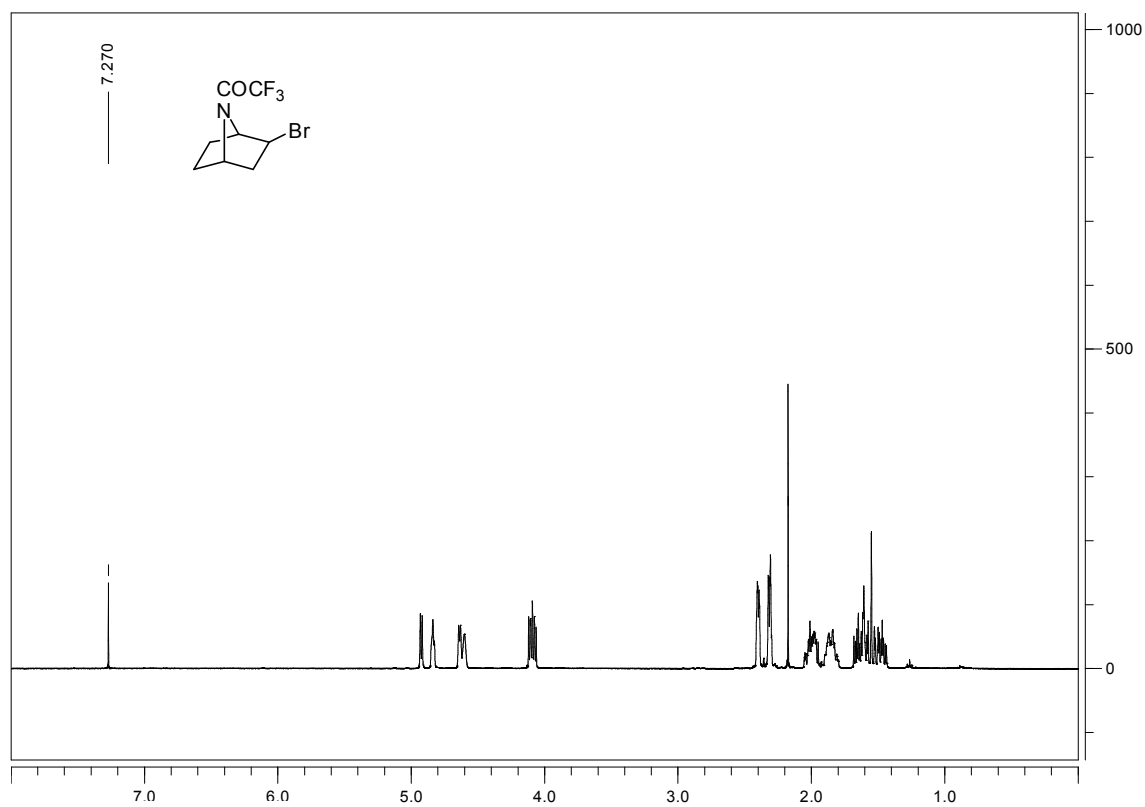
**Product 38**



Product 39

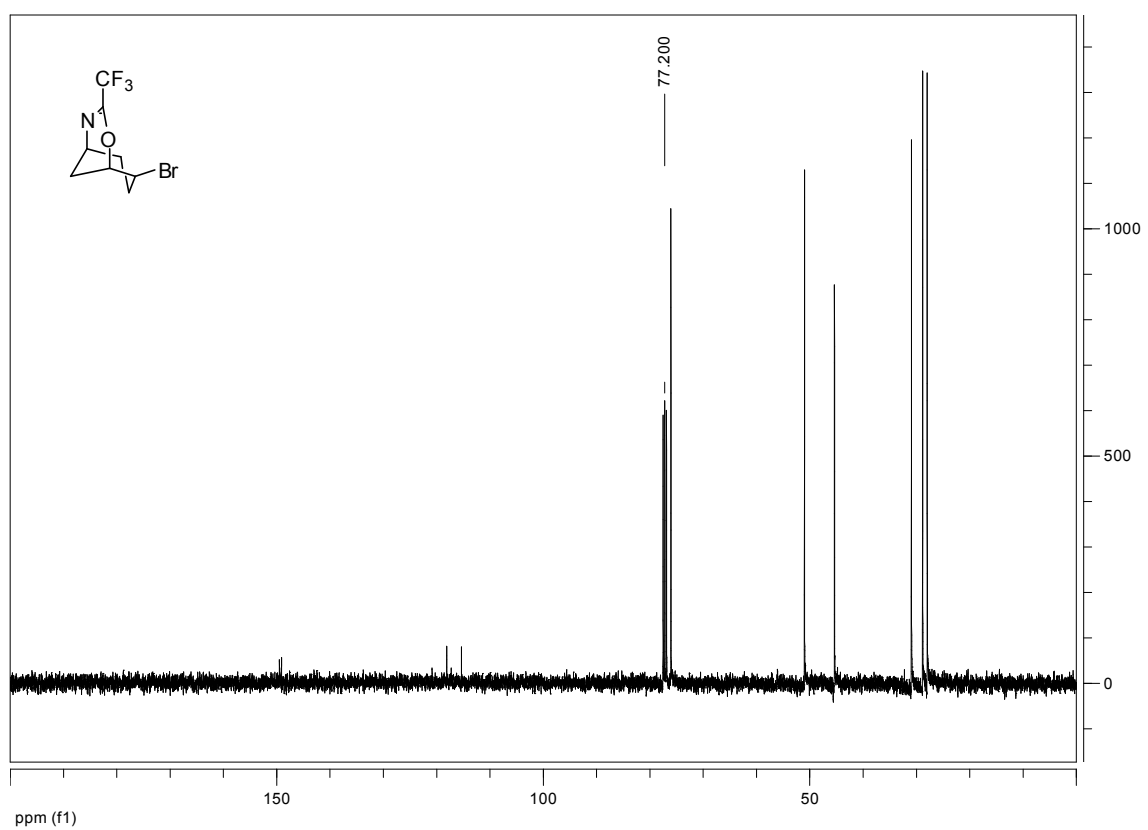
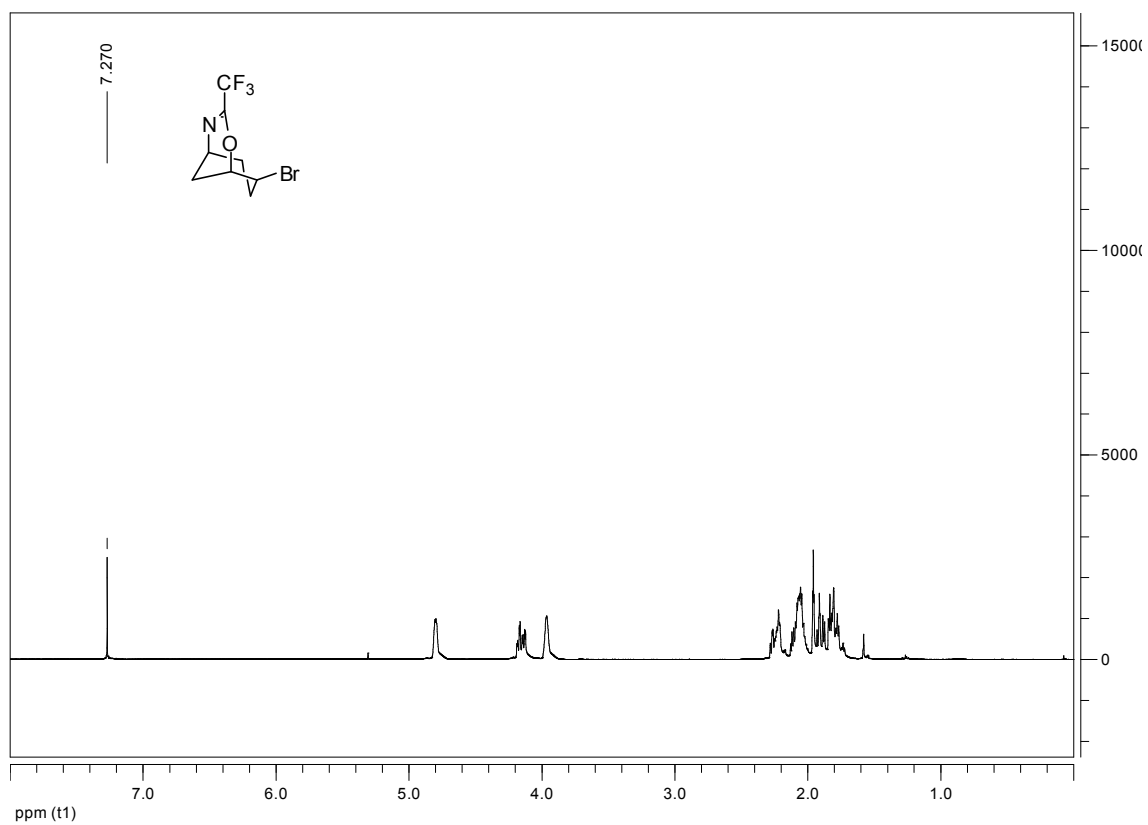


Product 41

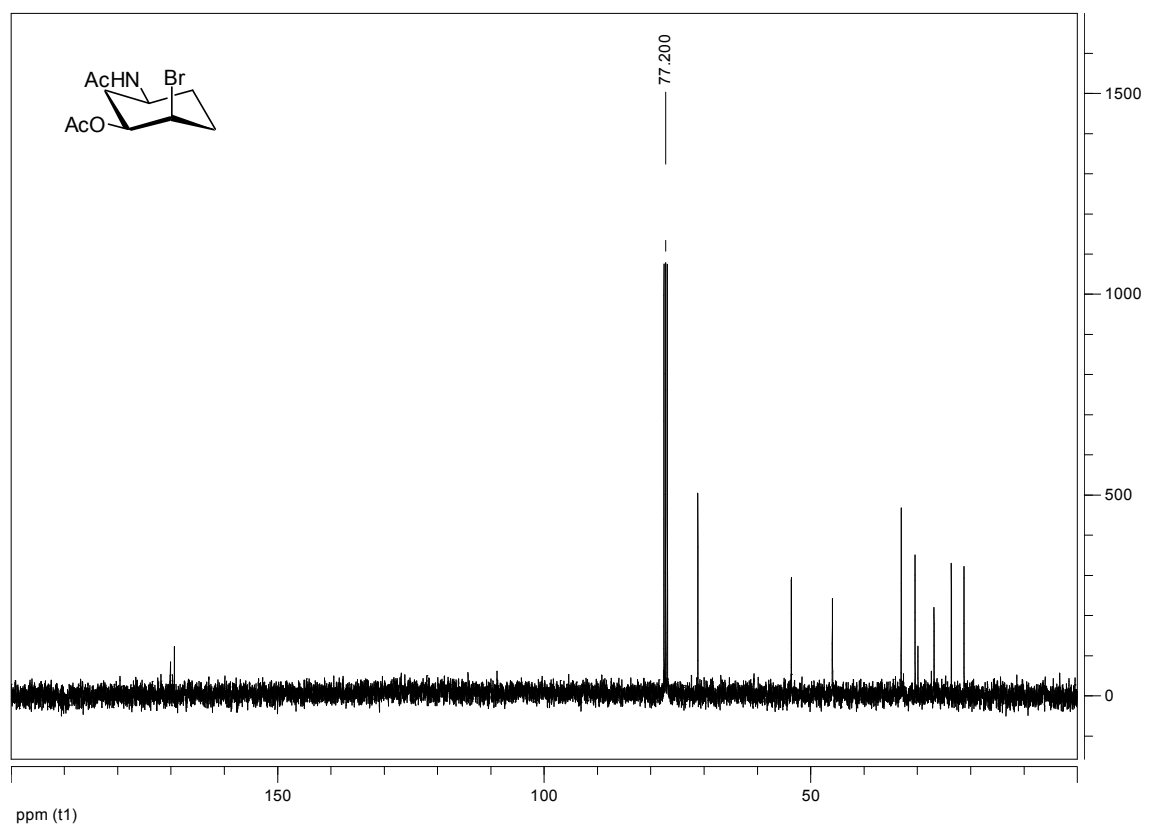
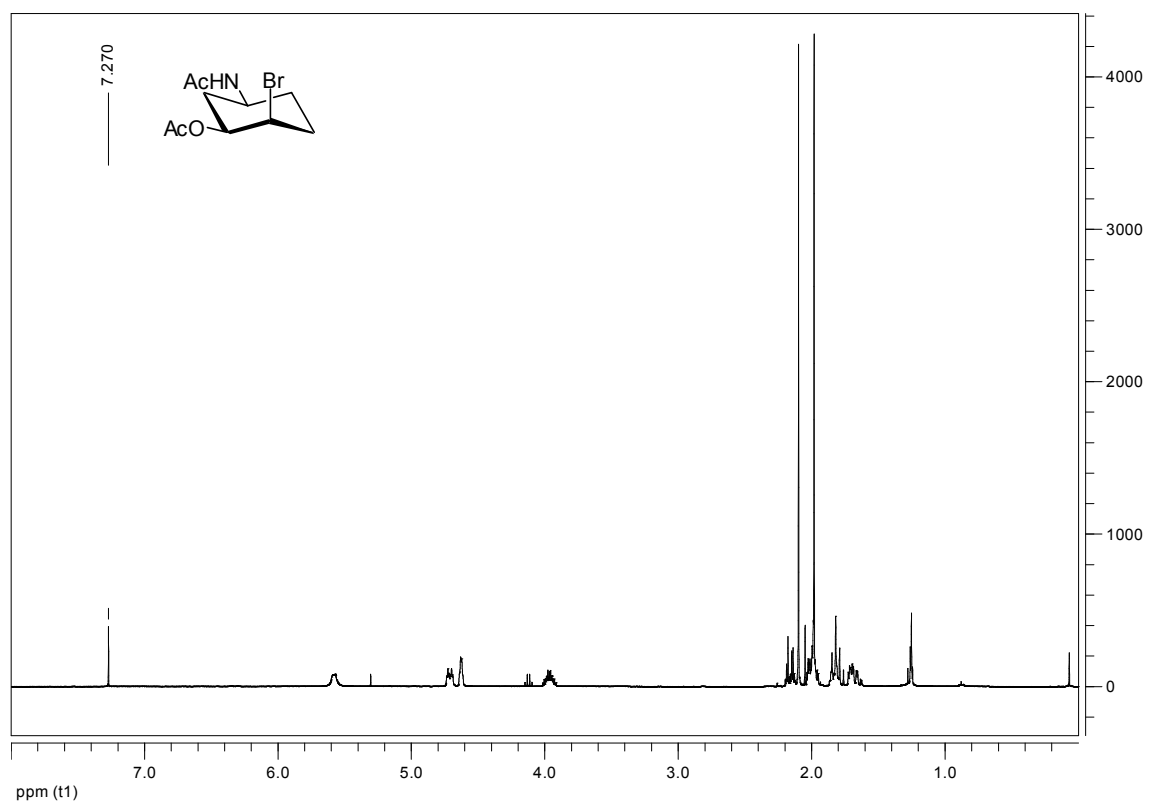


Product 43

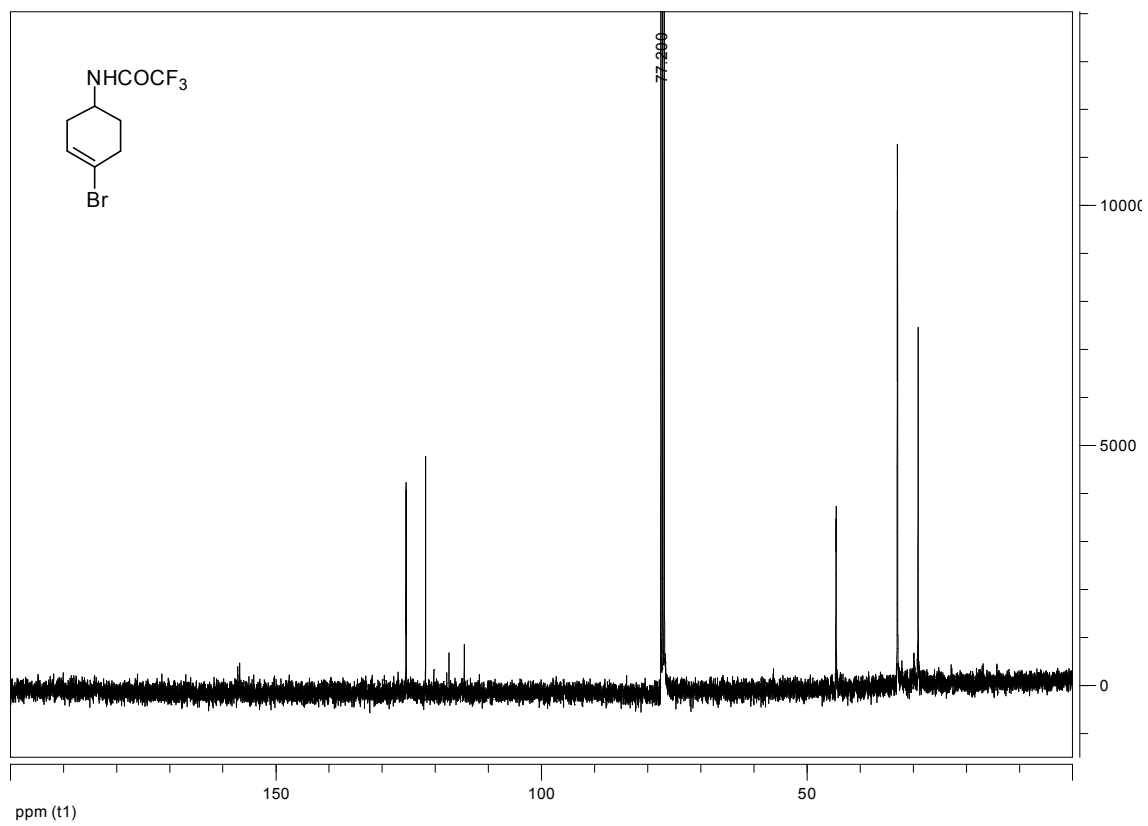
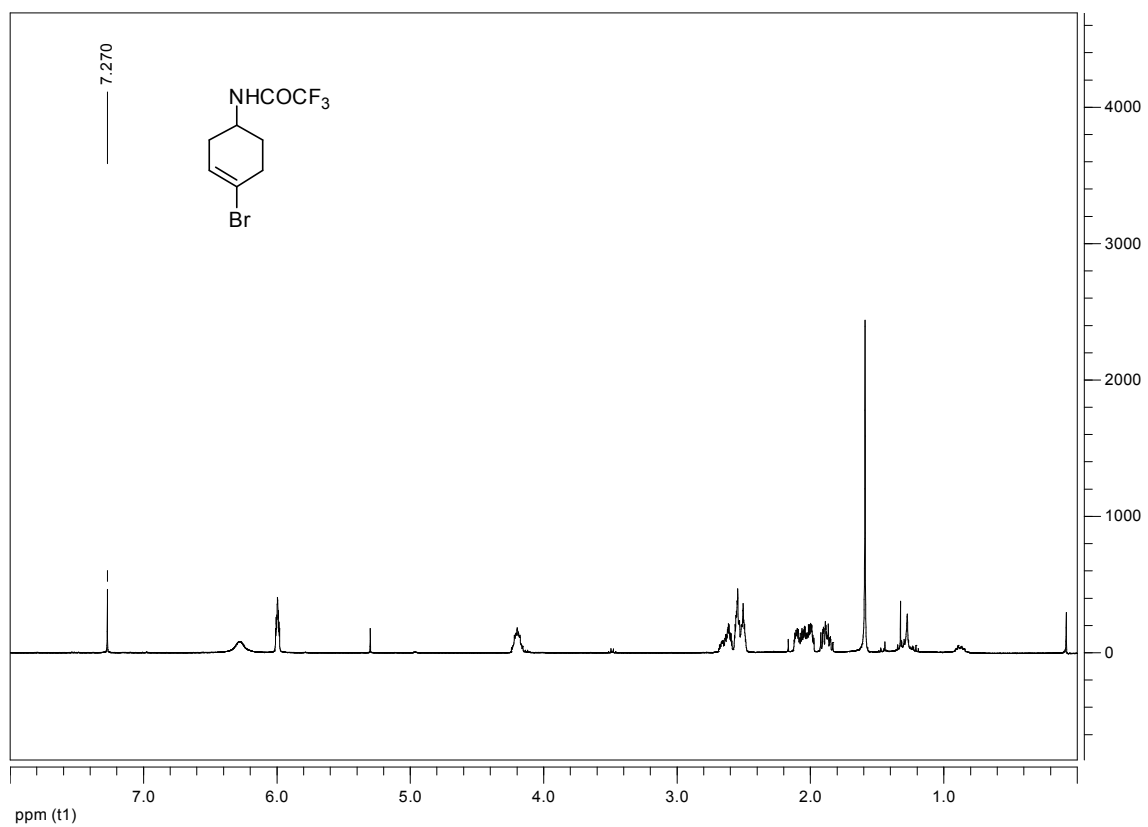




Product 45



Product 47



## 2. General experimental methods

**General Procedure for the Curtius reaction. (Method A):** To a solution of cyclohex-3-enecarboxylic acid (**3**) in dry toluene (0.32 M), under argon, recently distilled Et<sub>3</sub>N (1.1 equiv) and DPPA (1.05 equiv) were added. The mixture was stirred at rt for 30 min. After 3-5 h at reflux, the mixture was cooled at rt, and the corresponding alcohol (5 equiv) and CuCl (0.032-0.1 equiv, 99.99%) were added. Then, the reaction was warmed at reflux, except when the boiling point of the alcohol was below 110 °C, for 2 h. The mixture was cooled, mixed with aqueous saturated solution of NaHCO<sub>3</sub>, and extracted with ethyl ether (x4). The organic phase was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated. The crude was purified by column chromatography.

**(Method B):** To a solution of cyclohex-3-enecarboxylic acid (**3**) in dry toluene (0.32 M), under argon, recently distilled Et<sub>3</sub>N (1.1 equiv) and DPPA (1.05 equiv) were added. The mixture was stirred at rt for 30 min. After 3-5 h at reflux, the mixture was cooled at rt, and the corresponding acid (2.58 equiv) was added. The reaction mixture was refluxed overnight. The mixture was cooled, washed twice with an aqueous saturated solution of NaHCO<sub>3</sub>, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated. The crude was purified by column chromatography.

**General Procedure for the bromination.** To a solution of the carbamate (or amide) in dry methylene chloride (0.086 M), dry Et<sub>4</sub>NBr (10 equiv) was added at rt. The mixture was stirred 5 min, cooled at -78 °C, and Br<sub>2</sub> (1-2 equiv) was added. The mixture was stirred at this temperature for 1-4 h, the bath was removed and the reaction was warmed at rt. Then, an aqueous saturated solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> was added, continuing the stirring; the crude was extracted with AcOEt (x4). The organic phase was separated, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and evaporated. The crude was purified by column chromatography.

**General Procedure for the heterocyclization reaction.** To a solution of the appropriate dibromide in dry DMF (0.097 M, 99.8%), at 0 °C, under argon, sodium hydride (1.2-1.5 equiv, 60% dispersion in oil) was slowly added. The mixture was stirred at 0 °C for 1-2 h, and then at rt until the starting material was consumed (TLC). Then, the crude was cooled with a water-ice bath, water was added and the crude was extracted with ethyl ether (x3); the organic phase was washed with small volumes of brine, dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated. The crude was purified by column chromatography.

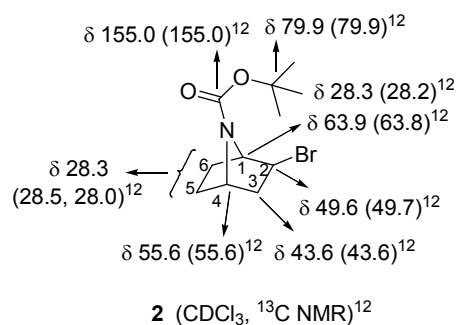
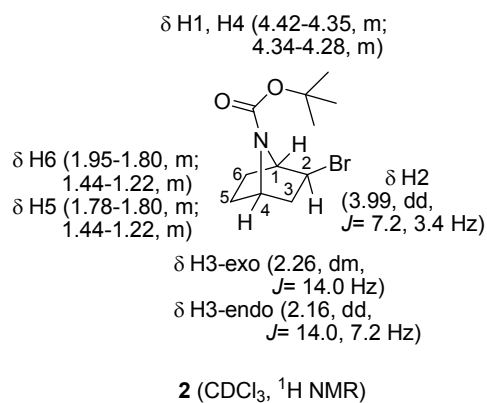
### **3. Structural and stereochemical assignments**

In addition to the chemical manipulation and correlations with known compounds, all products described in this work showed analytical and spectroscopic data in good agreement with their structures, and when known, with the reported data.<sup>20-</sup>

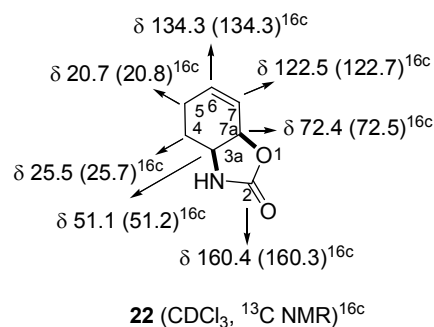
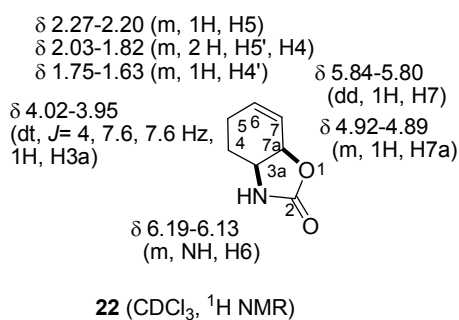
23

3,4-Dibromo derivatives **12**, **14**, **16**, **18** or **20**, and **13**, **15**, **17**, **19** or **21** showed similar spectra to compounds **10**<sup>12</sup> and **11**,<sup>12</sup> respectively (see **Experimental Part**), and the assigned *cis* or *trans* relative configuration at the different stereocenters is based on the similarity of these data. For the known 7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivative **2**<sup>12</sup> (Chart 1), 3a,4,5,7a-tetrahydro-2(3*H*)-benzooxazolone (**22**)<sup>16</sup> (Chart 1), and benzyl (1*SR*,2*RS*)-2-hydroxycyclohex-3-enylcarbamate (**35**)<sup>16c</sup> (Chart 1), the observed NMR data are in good agreement with the reported values. *exo*-2-Bromocarbamates **23-26**, and *exo*-2-bromo-2',2',2'-trifluoroacetamide **41**, showed similar spectra to compound **2** (see **Experimental Part**).

Regarding products **36** and **37** (Chart 2), the <sup>1</sup>H NMR spectrum of compound **36** showed signals for an NH and for three secondary protons (H-C-O, H-C-Br and H-C-N), which were in good agreement with similar signals reported for compound *epi*-(**36**).<sup>21</sup> Concerning derivative **37**, in the <sup>1</sup>H NMR spectrum we observed signals for two vinylic ( $\delta$  6.12-6.04 and 6.00-5.92), an NH and H-C-N protons; the presence of two methylene groups were confirmed by two carbons at 35.0 and 26.9 ppm in the <sup>13</sup>C NMR spectrum.



Ref. 12:  
 Kapferer, P.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* 2004, 87, 2764



Ref. 16c:  
 Bayer, A.; Hansen, L. K.; Gautun, O. R.  
*Tetrahedron: Asymmetry* 2002, 13, 2407

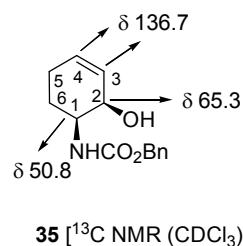
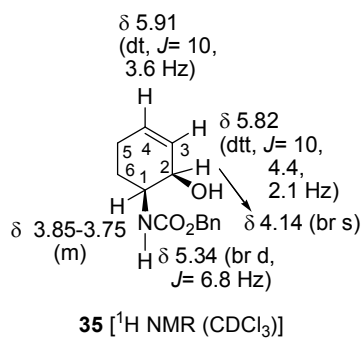
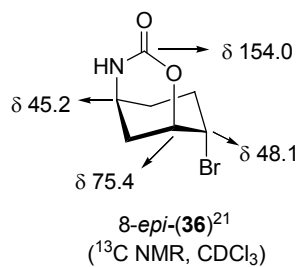
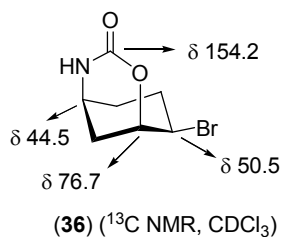
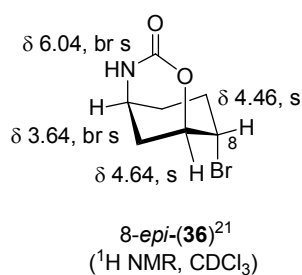
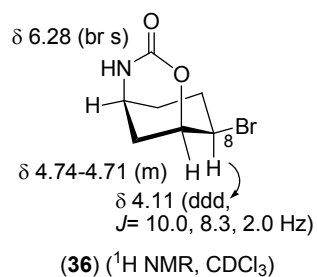
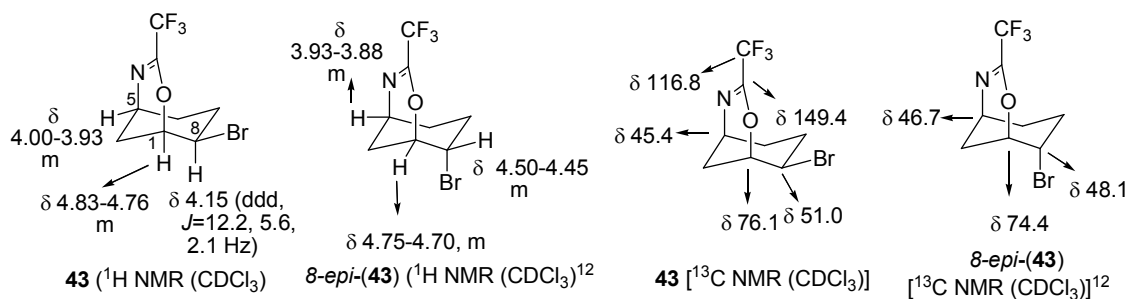
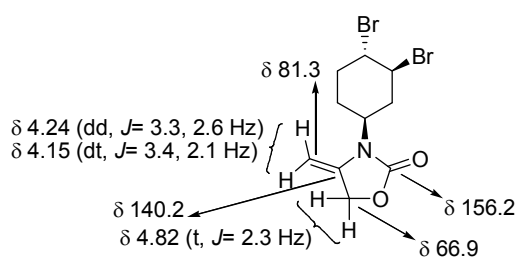
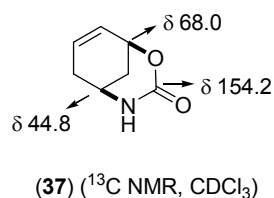
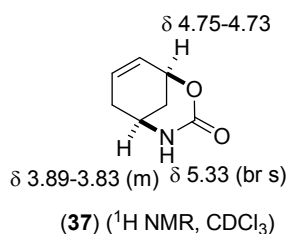


Chart 1



Ref. 21: Maier, M. E.; Lapeva, T. Synlett 1998, 891



Ref. 12: Kapferer, P.; Vasella, A. Helv. Chim. Acta 2004, 87, 2764

Chart 2



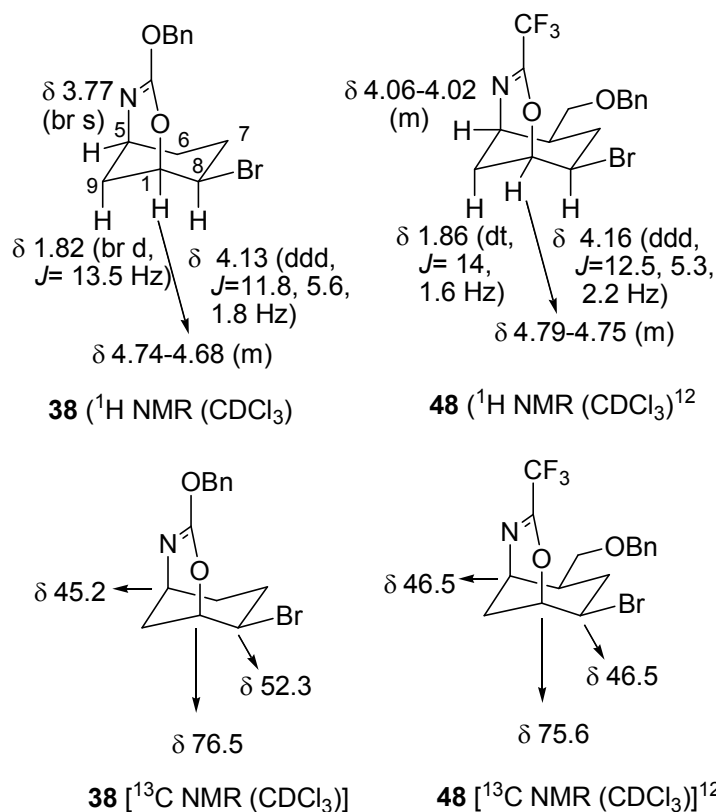


Chart 3

The NMR data for compound **38** (Chart 3) are in good agreement with the values reported for the analogous derivative **48**.<sup>12</sup> The coupling constants for H8 leaves the bromine in the equatorial position in a structure with a dihydro 1,3-oxazine bridge between C1 and C5, as confirmed in the IR spectrum (band at  $1685\text{ cm}^{-1}$  for  $\text{C}=\text{N}$ )<sup>22</sup> and in the  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum by a signal at  $\delta$  154.1 for the  $\text{N}=\text{C}(\text{OBn})\text{O}$ .<sup>23</sup> In the  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY experiment we noticed cross-peaks between H1 and H8, with H5 due to a favorable W arrangement of protons, and with  $\text{H9}_{\text{ax}}$ , a signal at high field clearly resolved. In accordance with this in the HMBC experiment the singlet for  $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  protons at 5.15 ppm and the multiplet at 4.74-4.68 ppm (H1), showed cross-peaks with the quaternary signal at 154.1 ppm assigned to the  $\text{N}=\text{C}(\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{O}$ .

The structure of compound **27** (Chart 2) is supported by the MS spectra and the microanalysis, which showed  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{NO}_2$  as the molecular formula, implying that the

two bromine atoms in the starting material were still present in the reaction product. In the  $^1\text{H}$  NMR spectrum, in addition to the protons bonded to the bromine atoms and to the nitrogen, signals for an *exo*-methylene group coupled to a methylene in an allylic position were evident, and confirmed by the corresponding signals in the  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum; finally, the carbonyl group of the 4-methylidene-2-oxazolidinone heterocyclic ring system was observed at 156.2 ppm.

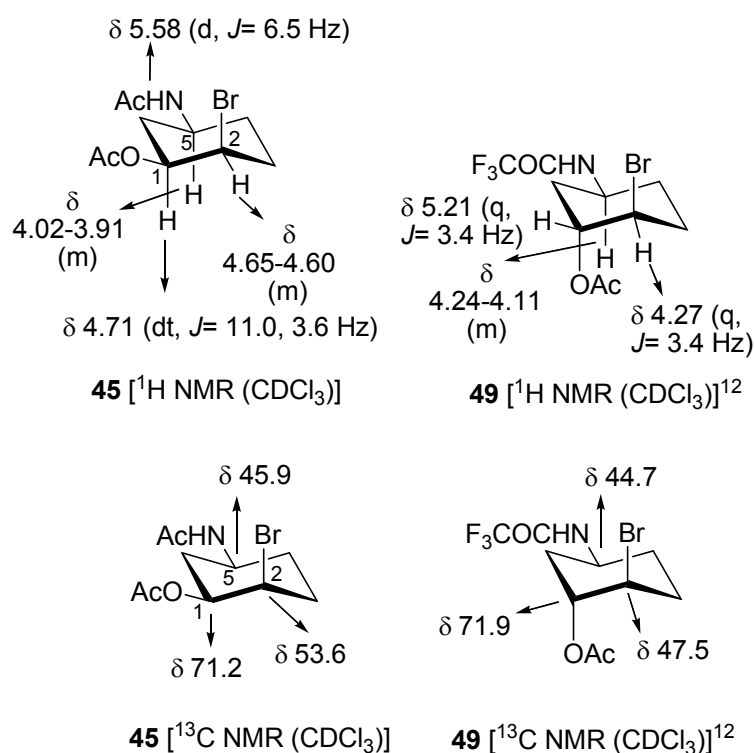


Chart 4

The structures of compounds **43** and **45** have been established by its analytical data and NMR experiments, as well as by comparison with the related known compounds 8-*epi*-**43** (Chart 2) and **49** (Chart 4), respectively.<sup>12</sup>

The structure of compound **46** (Scheme 10) was easily assigned as in the  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum a signal for a keto moiety, and four methylene groups ( $\text{CH}_2$ ) were observed at  $\delta$  209.1, and at  $\delta$  47.8/41.1/30.9/22.3, respectively; the remaining carbon

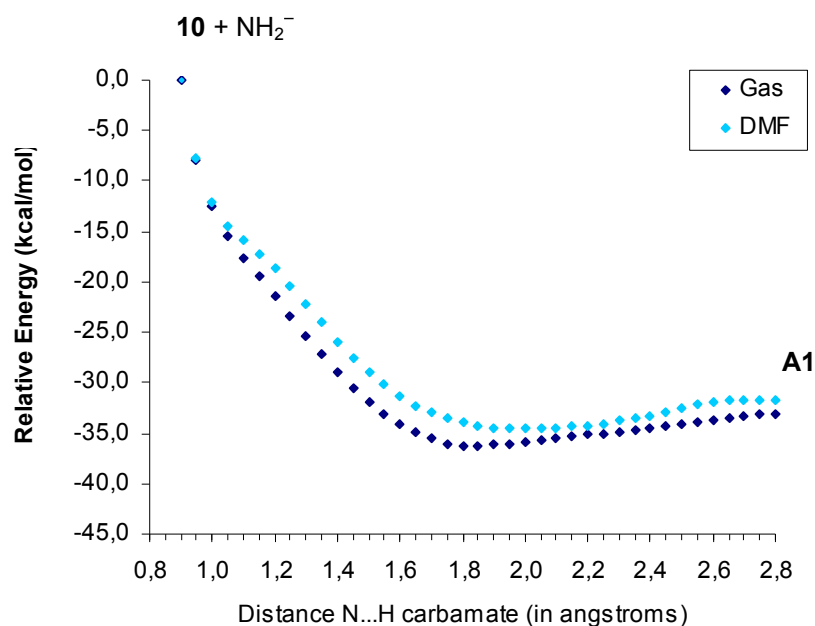
being a signal for a secondary carbon corresponding to C1 (48.7 ppm) (see **Experimental Part**). Finally, the  $^1\text{H}$  NMR of compound **47** (Scheme 10) clearly showed a multiplet at low field ( $\delta$  6.02-5.97) that on the HMQC experiment correlated with the signal at  $\delta$  125.5 in the  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum, the other carbon of the double bond being at  $\delta$  121.8, where we have located the bromine atom present in the structure of the compound according to MS and other analytical data (see **Experimental Part**).

## References

- (12) Kapferer, P.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 2764.
- (16) (a) Knapp, S.; Kukkola, P. J.; Sharma, S.; Dhar, T. G. M.; Naughton, A. B. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5700. (c) Bayer, A.; Hansen, L. K.; Gautun, O. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2407. (d) Compound **22** has also been described as a key intermediate for the synthesis of epibatidine: Cabanal-Duvillard, I.; Berrien, J.-F.; Ghosez, L.; Husson, H.-P.; Royer, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3763.
- (21) Maier, M. E.; Lapeva, T. *Synlett* **1998**, 891.
- (22) Ryan, R. J.; Julia, S. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3649.
- (23) (a) Crossley, M. J.; Davies, S. R.; Hambley, T. W. *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 2221. (b) Orlek, B. S.; Borrett, G. T.; Smith, D. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1299. (c) Miyamoto, M.; Aoi, K.; Morimoto, M.; Chujo, Y.; Saegusa, T. *Macromolecules* **1992**, *25*, 5878.

#### 4. Scan of the PES

The abstraction of the carbamate proton in **10** by the base results in the formation of **A1** (Scheme 11). To overcome computational limitations, we selected  $\text{NH}_2^-$  as the strong base (see **Computational Methods**). Several attempts to find the transition structure connecting both species were unsuccessful, driving instead to the intermediate **A1** and a planar hydrogen-bonding transition structure for  $\text{NH}_3$ . In order to address the involvement of a transition structure, a thorough relaxed scan of the potential energy surface (PES) for the system  $[\text{10} + \text{NH}_2^-]$  was performed (Figure 1), selecting the distance between the base N and carbamate proton as independent coordinate. The constrained optimizations were carried out by varying  $0.05 \text{ \AA}$  the distance  $\text{H}\cdots\text{N}$ . The results reveal a double-well energy profile,<sup>1</sup> and a barrierless pathway for the formation of **A1**.



**Figure 1.** Scan of the potential energy surface (PES) for the proton abstraction step  $[\text{10} + \text{NH}_2^-] \rightarrow \text{A1}$  computed in gas-phase and in solution at the mPW1PW91/6-31+G(d,p) level.

<sup>1</sup> (a) Emsley, J. *Chem. Soc. Rev.* **1980**, 9, 91. (b) Jeffrey, G. A. *An Introduction to Hydrogen Bonding*. Oxford University Press: New York, **1997**.

## 5. Tables 1-3

Table 1. Relative Free Energies (kcal mol<sup>-1</sup>) in the Gas Phase and in Solution for Direct Heterocyclization Routes of **A1**.

structure	$\Delta G_{\text{gas}}$	$\Delta G_{\text{sol}}$
<b>A1</b>	0.00	0.00
<b>TS<sub>2</sub></b>	+13.10	+16.08
<b>2</b>	-20.03	-24.65
<b>TS<sub>50</sub></b>	+23.78	+25.25
<b>50</b>	+1.51	-3.91
<b>TS<sub>51</sub></b>	+42.89	+45.14
<b>51</b>	-6.28	-13.16

Table 2. Relative Free Energies (kcal mol<sup>-1</sup>) in Gas-Phase and in Solution for the transformation of **A1** into **22** following paths II and IV (see Scheme 11).

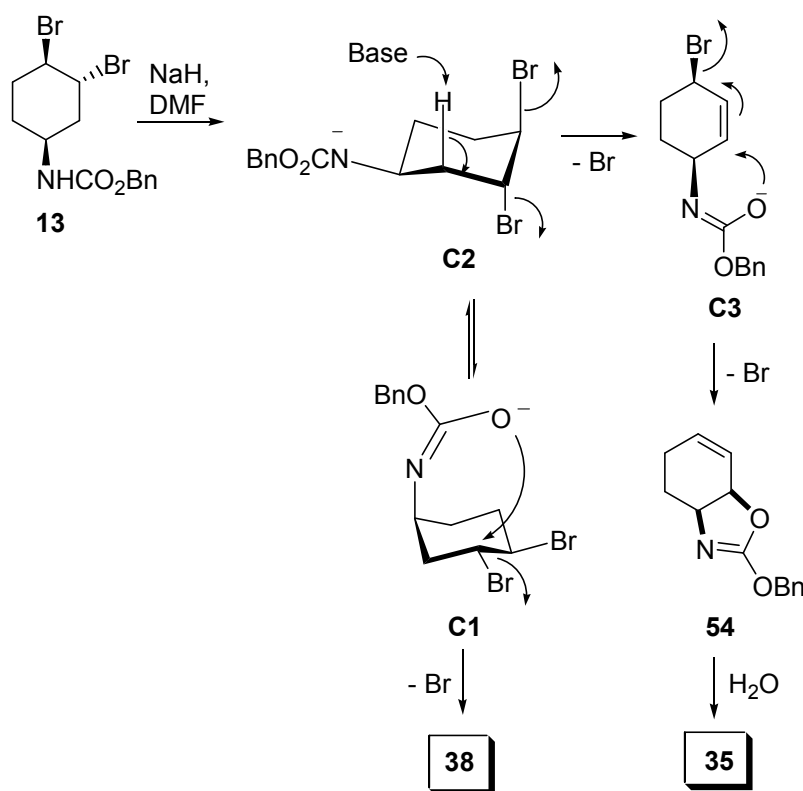
Path II	$\Delta G_{\text{gas}}$	$\Delta G_{\text{DMF}}$	Path IV	$\Delta G_{\text{gas}}$	$\Delta G_{\text{DMF}}$
<b>A1</b>	0.00	0.00	<b>A1</b>	0.00	0.00
<b>TS<sub>A3</sub></b>	+32.00	+17.81	<b>TS<sub>A3</sub></b>	+32.00	+17.81
<b>Complex A3...NH<sub>3</sub>...Br<sup>-</sup></b>	-18.53	-47.35	<b>Complex A3...NH<sub>3</sub>...Br<sup>-</sup></b>	-18.53	-47.35
<b>A3+NH<sub>3</sub>+Br<sup>-</sup></b>	-35.01	-38.67	<b>A3+NH<sub>3</sub>+Br<sup>-</sup></b>	-35.01	-38.67
<b>TS<sub>A7</sub>+NH<sub>3</sub>+Br<sup>-</sup></b>	-3.70	-6.25	<b>TS<sub>52</sub>+NH<sub>3</sub>+Br<sup>-</sup></b>	-15.80	-21.78
<b>Complex A7... <i>i</i>-butene+NH<sub>3</sub>+Br<sup>-</sup></b>	-38.12	-48.79	<b>Complex 52...Br<sup>-</sup>+NH<sub>3</sub>+Br<sup>-</sup></b>	-30.13	-44.65
<b>A7+<i>i</i>-butene+NH<sub>3</sub>+Br<sup>-</sup></b>	-43.16	-63.11	<b>52+NH<sub>3</sub>+2Br<sup>-</sup></b>	-15.31	-38.65
<b>TS<sub>22II</sub>+<i>i</i>-butene+NH<sub>3</sub>+Br<sup>-</sup></b>	-34.53	-46.33	<b>TS<sub>22IV</sub>+NH<sub>3</sub>+2Br<sup>-</sup></b>	+25.72	-20.60
<b>22...Br<sup>-</sup>+<i>i</i>-butene+NH<sub>3</sub>+Br<sup>-</sup></b>	-52.25	-71.92	<b>22... <i>i</i>-butene+NH<sub>3</sub>+2Br<sup>-</sup></b>	-14.38	-51.39
<b>22+<i>i</i>-butene+NH<sub>3</sub>+2Br<sup>-</sup></b>	-22.06	-63.41	<b>22+<i>i</i>-butene+NH<sub>3</sub>+2Br<sup>-</sup></b>	-22.06	-63.41

Table 3. Relative free energies (in kcal mol<sup>-1</sup>) in solution for the transformation of **B1** following paths **a** and **b** (see Scheme 12).

Path a	$\Delta G_{\text{DMF}}$	Path b	$\Delta G_{\text{DMF}}$
<b>B2</b>	0.00	<b>B2</b>	0.00
<b>TS<sub>B3</sub></b>	+15.77	<b>TS<sub>B4</sub></b>	+19.34
<b>Complex B3...NH<sub>3</sub>...Br<sup>-</sup></b>	-43.36	<b>Complex B4...NH<sub>3</sub>...Br<sup>-</sup></b>	-43.39
<b>B3+NH<sub>3</sub>+Br<sup>-</sup></b>	-38.29	<b>B4+NH<sub>3</sub>+Br<sup>-</sup></b>	-35.46
<b>TS<sub>52</sub>+NH<sub>3</sub>+Br<sup>-</sup></b>	-19.31	<b>TS<sub>53</sub>+NH<sub>3</sub>+Br<sup>-</sup></b>	-17.02
<b>Complex 52...Br<sup>-</sup>+NH<sub>3</sub>+Br<sup>-</sup></b>	-41.25	<b>Complex 53...Br<sup>-</sup>+NH<sub>3</sub>+Br<sup>-</sup></b>	-43.87
<b>52+2Br<sup>-</sup>+NH<sub>3</sub></b>	-36.70	<b>53+2Br<sup>-</sup>+NH<sub>3</sub></b>	-35.45
<b>TS<sub>22IV</sub>+2Br<sup>-</sup>+NH<sub>3</sub></b>	-19.65	<b>TS<sub>37</sub>+2Br<sup>-</sup>+NH<sub>3</sub></b>	-17.06
<b>22... <i>i</i>-butene+2Br<sup>-</sup>+NH<sub>3</sub></b>	-49.45	<b>37... <i>i</i>-butene+2Br<sup>-</sup>+NH<sub>3</sub></b>	-61.32
<b>22+<i>i</i>-butene+2Br<sup>-</sup>+NH<sub>3</sub></b>	-61.46	<b>37+<i>i</i>-butene+2Br<sup>-</sup>+NH<sub>3</sub></b>	-70.16

## 6. DFT based mechanism for the formation of products **35** and **38**

The formation of products **38** and **35** during the base-promoted heterocyclization of precursor **13** should follow a reaction mechanism very similar to that previously discussed for the analogous Boc protected isomer **11**. Although the reaction is very complex, and we were unable to characterize all the products, the isolated and characterized products **38** and **35**, probably also arise from two conformers of the reactive anion species (see Scheme 13 below). Thus, formation of **38** might take place through a intramolecular  $S_N2$  displacement of bromine in conformer **C1**, exhibiting the proper *trans* arrangement of the reactive groups, while **35** could result from conformer **C2**, apt to undergo an hydrogen bromide elimination to yield **C3**, which forms the fused bicycle **54** (analogous to **52**) by a  $S_N2'$  intramolecular reaction. We have not detected the presumed intermediate **54**, but we hypothesize that this product should be very unstable to the aqueous work-up leading to carbamate **35**.



Scheme 13. Formation of compounds **35** and **38**

In this sense, the hydrolysis would probably follow a B<sub>AC</sub>2 or B<sub>AC</sub>3 mechanism.<sup>2</sup> Therefore, and according to the frontier molecular orbital theory, it should be expected an intermolecular interaction between the donor HOMO of water and acceptor LUMOs of the bicycle. The lowest-energy unoccupied orbital suitable for this reaction, a  $\pi^*$  orbital located on the carbonyl group, is LUMO+2 (Figure 6; LUMO and LUMO+1 are located in the alkene group and spread over *t*-butyl hydrogen atoms for **52**, respectively, and on the aromatic ring for **54**). The relevant virtual orbital for **54** is 0.319 eV lower than for **52**, so the better HOMO-LUMO gap energy matching in **54** than in **52** could further account for the easy hydrolysis observed in the former.

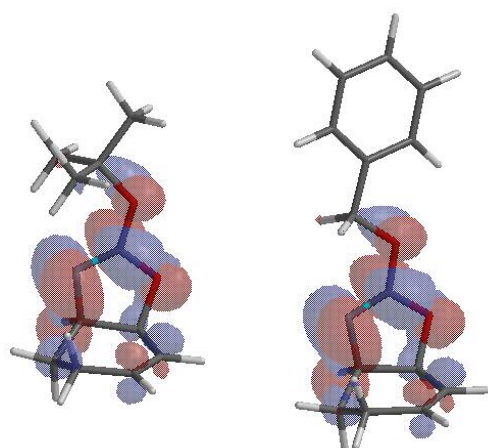
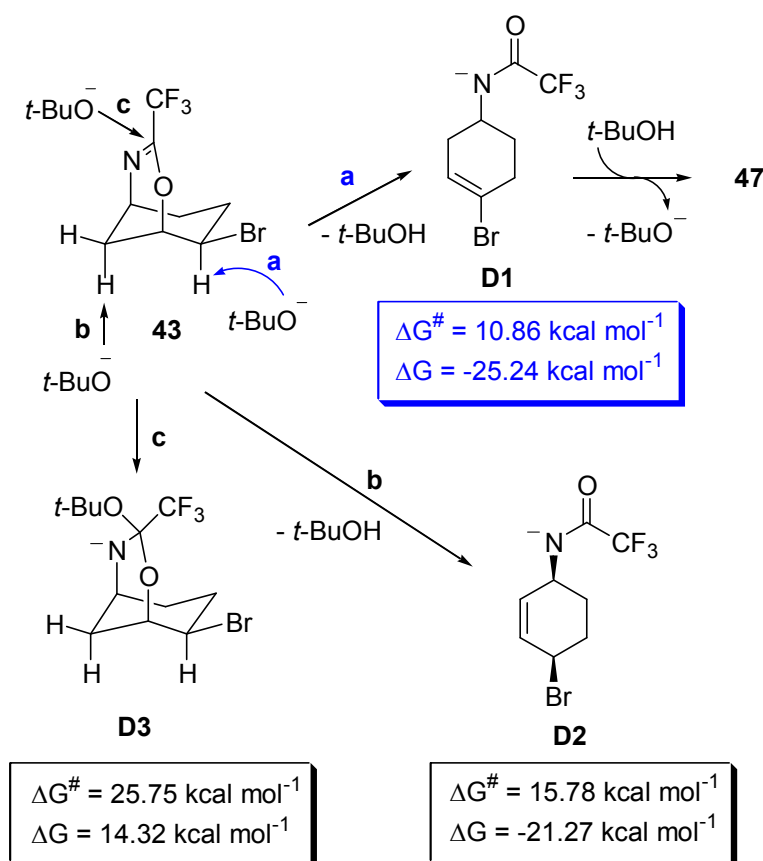


Figure 6. LUMO+2 contours for **52** (left) and **54** (right) plotted at 0.032 e bohr<sup>-3</sup>.

<sup>2</sup> Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S. *Mechanistic aspects. Recent developments concerning mechanisms of acylation by carboxylic acid derivatives*. In *Supplement B: The Chemistry of acid derivatives*. Patai, S. Ed.; Wiley, **1992**, Vol. 2

## 7. Mechanisms for the formation of 47 from 43

To finish, the formation of the vinylic bromide **47** in the hydrogen bromide elimination of **43** (Scheme 10) can be rationalized as shown in Scheme 14. The *anti* stereochemical arrangement between the hydrogen bonded to the carbon bearing the bromine atom and the oxygen of the dihydro-1,3-oxazine moiety drives the reaction to the formation of the vinyl bromide **D1** in a fast and strongly exothermic step (path **a**, Scheme 14). Then, **D1** may be protonated in the medium to give the expected amide **47**. Alternative paths for **43**, such as a hydrogen bromide elimination to **D2** (path **b**), or a nucleophilic attack onto the electrophilic oxazine C-sp<sup>2</sup> to form **D3** (path **c**), are less favored from kinetic and thermodynamical viewpoints (Scheme 14).



Scheme 14. Mechanism for the formation of compound **47** from product **43**.



The selectivity in the hydrogen bromide elimination (path **a** vs **b**) is based on electronic factors: NPA charges indicate the involvement of a more acidic proton for the first process due to the *gem*-bromide effect. Thus, the position of the halide atom modulates the regioselectivity of the elimination/ring opening process.

The nucleophilic attack onto the electrophile center (**D3**, path **c**) appears unfavored from steric and electronic reasons. The bulkyness of the nucleophile and the poor flexibility of the acceptor to accommodate it, may partially inhibit this reaction. However, the fact that calculations with methoxy anion as nucleophile also afford an unfavorable profile (endothermic by 10.91 kcal mol<sup>-1</sup>, activation energy of 21.16 kcal mol<sup>-1</sup>), suggest a strong electrostatic repulsion between the negatively charged anion and the fluoride atoms.

## 8. Full Gaussian references (ref. 32):

- *Gaussian 03*, Revision B.03, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **2003**.

- *Gaussian 98*, Revision A.11, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, M. Head-Gordon, E. S. Replogle and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **1998**.

## 9. Atomic Coordinates

### A1

E(RmPW+HF-PW91) = -5759.54188837

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-0.243680	-2.239083	-0.703680
2	6	0	0.580849	-1.692207	-0.239030
3	6	0	2.400983	0.006152	-0.660007
4	6	0	1.116514	-0.006414	1.542038
5	6	0	1.987098	0.786716	0.578230
6	6	0	-0.004908	-0.841078	0.904787
7	6	0	1.273081	-0.803731	-1.265337
8	1	0	1.805244	-0.681626	2.070269
9	1	0	1.290141	-2.435050	0.151518
10	1	0	0.685410	0.672662	2.282756
11	1	0	-0.359498	-1.547338	1.675322
12	7	0	-1.066907	0.015263	0.448152
13	6	0	-2.223849	-0.596145	0.375689
14	8	0	-2.537322	-1.784351	0.630664
15	8	0	-3.222856	0.295231	-0.060747
16	35	0	3.908587	-1.182501	-0.135607
17	35	0	1.132826	2.439616	-0.062741
18	1	0	2.871262	1.168925	1.087327
19	1	0	1.647204	-1.372731	-2.122531
20	1	0	0.536583	-0.076832	-1.632479
21	6	0	-4.567501	-0.140946	-0.224815
22	6	0	-5.178232	-0.600136	1.103762
23	1	0	-4.653614	-1.485830	1.463379
24	1	0	-6.244282	-0.824694	0.976911
25	1	0	-5.079153	0.195399	1.849427
26	6	0	-5.288726	1.118350	-0.710078
27	1	0	-5.191879	1.916654	0.031333
28	1	0	-6.352647	0.916954	-0.877148
29	1	0	-4.844113	1.470216	-1.645479
30	6	0	-4.681853	-1.236888	-1.290248
31	1	0	-4.156775	-2.132242	-0.956263
32	1	0	-4.229568	-0.890618	-2.225339
33	1	0	-5.735296	-1.473900	-1.482654
34	1	0	2.874236	0.664189	-1.386836

### TS<sub>2</sub>

E(RmPW+HF-PW91) = -5759.52078766 a.u.

Imaginary frequency -402.5742 cm<sup>-1</sup>

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-0.771246	3.660170	-1.097391
2	6	0	-1.195862	3.017402	-0.320651
3	6	0	-1.321145	0.497038	-0.504621
4	6	0	-0.651195	1.589951	1.658441
5	6	0	-1.303508	0.352974	0.997938
6	6	0	-0.065796	2.437584	0.522453
7	6	0	-1.928927	1.810146	-0.963807
8	1	0	-1.394056	2.137031	2.253922
9	1	0	-1.881522	3.624384	0.283336

10	1	0	-0.771848	-0.158847	-1.151369
11	1	0	0.157330	1.284158	2.324121
12	1	0	0.602907	3.211194	0.922439
13	7	0	0.574944	1.525365	-0.382293
14	6	0	1.762339	1.041683	-0.026168
15	8	0	2.486394	1.393022	0.918622
16	8	0	2.159437	0.064542	-0.917078
17	35	0	-3.213111	-0.901786	-1.011919
18	35	0	-0.407573	-1.303547	1.522878
19	1	0	-2.322983	0.208117	1.350066
20	1	0	-2.984697	1.813459	-0.687448
21	1	0	-1.889800	1.842127	-2.053204
22	6	0	3.421474	-0.600393	-0.773795
23	6	0	3.512692	-1.355811	0.553103
24	1	0	3.505572	-0.657328	1.389672
25	1	0	4.433538	-1.949461	0.579663
26	1	0	2.658849	-2.030234	0.655762
27	6	0	3.417846	-1.594271	-1.934709
28	1	0	2.573924	-2.282618	-1.839763
29	1	0	4.346754	-2.173590	-1.946924
30	1	0	3.319514	-1.065112	-2.886698
31	6	0	4.579074	0.387149	-0.936328
32	1	0	4.573852	1.110679	-0.120635
33	1	0	4.480368	0.923620	-1.885250
34	1	0	5.534260	-0.149860	-0.941301

## 2

E (RmPW+HF-PW91) = -5759.57502435

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	0.278862	-2.996972	0.679365
2	6	0	0.896227	-2.101510	0.554828
3	6	0	0.130816	-0.113384	-0.583115
4	6	0	1.392052	0.188949	1.442521
5	6	0	1.224815	0.765949	0.022946
6	6	0	0.369765	-0.960632	1.448104
7	6	0	0.756805	-1.496984	-0.866431
8	1	0	2.420550	-0.162422	1.562224
9	1	0	1.941329	-2.338533	0.769034
10	1	0	-0.427138	0.336724	-1.399366
11	1	0	1.147197	0.927538	2.208173
12	1	0	-0.003406	-1.253612	2.427851
13	7	0	-0.685455	-0.378924	0.607318
14	6	0	-1.993772	-0.672820	0.694049
15	8	0	-2.538581	-1.183856	1.666405
16	8	0	-2.649458	-0.285147	-0.434209
17	35	0	4.204944	-0.896760	-0.449924
18	35	0	0.624142	2.637832	0.046066
19	1	0	2.164858	0.743430	-0.532027
20	1	0	1.738646	-1.412252	-1.341539
21	1	0	0.080015	-2.083698	-1.496146
22	6	0	-4.091516	-0.360341	-0.512590
23	6	0	-4.733162	0.510617	0.565548
24	1	0	-4.536879	0.105916	1.558373
25	1	0	-5.814925	0.558705	0.405036
26	1	0	-4.331985	1.526626	0.513137
27	6	0	-4.384658	0.211489	-1.896603
28	1	0	-4.021862	1.239839	-1.970098

29	1	0	-5.461564	0.204505	-2.087947
30	1	0	-3.888428	-0.382694	-2.668380
31	6	0	-4.561010	-1.811448	-0.428438
32	1	0	-4.339846	-2.230574	0.552927
33	1	0	-4.059234	-2.413503	-1.191560
34	1	0	-5.639860	-1.861367	-0.607749

### TS<sub>51</sub>

E(RmPW+HF-PW91) = -5759.47278519  
-238.2897

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	0.493630	-3.080300	-0.582166
2	6	0	1.139405	-2.299667	-0.176299
3	6	0	1.707420	0.142068	-0.496235
4	6	0	1.579104	-0.869349	1.835651
5	6	0	1.394138	0.329511	0.943951
6	6	0	0.625337	-1.874276	1.212952
7	6	0	1.137713	-1.107301	-1.127151
8	1	0	2.642649	-1.153146	1.859068
9	1	0	2.154602	-2.706048	-0.073199
10	1	0	1.255386	-0.628694	2.850010
11	1	0	0.472073	-2.773219	1.831233
12	7	0	-0.519192	-0.991504	1.201330
13	6	0	-1.601944	-1.316531	0.491936
14	8	0	-1.822633	-2.355173	-0.155428
15	8	0	-2.537138	-0.323785	0.606060
16	35	0	3.737867	0.047546	-0.525427
17	35	0	-0.357863	2.296002	0.264254
18	1	0	1.661391	1.298692	1.340468
19	1	0	1.663401	-1.333954	-2.059049
20	1	0	0.104588	-0.861077	-1.391686
21	6	0	-3.558115	-0.143368	-0.384310
22	6	0	-4.607691	-1.253027	-0.301195
23	1	0	-4.160952	-2.215717	-0.552226
24	1	0	-5.435461	-1.040739	-0.987809
25	1	0	-5.009970	-1.309393	0.715327
26	6	0	-4.168559	1.202440	0.001702
27	1	0	-4.588204	1.149071	1.010719
28	1	0	-4.966352	1.476614	-0.696904
29	1	0	-3.390992	1.969759	-0.005113
30	6	0	-2.946999	-0.048969	-1.783037
31	1	0	-2.510147	-1.004676	-2.079194
32	1	0	-2.172365	0.722836	-1.785766
33	1	0	-3.720276	0.223741	-2.509579
34	1	0	1.520501	1.045086	-1.065227

### 51

E(RmPW+HF-PW91) = -5759.55229398

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-0.071222	-1.090951	2.554705
2	6	0	-1.041297	-1.394987	2.150683
3	6	0	-1.415846	-0.166368	-0.066195

4	6	0	-1.923974	-2.624951	0.111003
5	6	0	-1.089830	-1.547951	-0.619441
6	6	0	-0.809694	-2.558493	1.184440
7	6	0	-1.739343	-0.212722	1.433094
8	1	0	-2.938914	-2.353252	0.402906
9	1	0	-1.657260	-1.721819	2.997154
10	1	0	-1.915906	-3.575876	-0.425061
11	1	0	-0.492589	-3.480798	1.677198
12	7	0	0.072996	-2.097395	0.103600
13	6	0	1.364842	-1.669132	0.240126
14	8	0	2.098931	-2.080365	1.126507
15	8	0	1.692074	-0.837545	-0.752714
16	35	0	-3.008547	0.503112	-1.084640
17	35	0	0.463615	2.711096	0.815898
18	1	0	-1.018417	-1.567717	-1.707572
19	1	0	-2.820013	-0.317099	1.561044
20	1	0	-1.436174	0.745923	1.863157
21	6	0	3.016519	-0.216981	-0.835011
22	6	0	4.019589	-1.286554	-1.256592
23	1	0	4.111449	-2.052980	-0.484103
24	1	0	5.001519	-0.828428	-1.411406
25	1	0	3.708707	-1.758528	-2.194142
26	6	0	2.813612	0.831509	-1.921986
27	1	0	2.460924	0.365867	-2.847545
28	1	0	3.760216	1.341120	-2.124938
29	1	0	2.080545	1.568295	-1.580408
30	6	0	3.403573	0.466538	0.471138
31	1	0	3.613455	-0.258572	1.257260
32	1	0	2.600602	1.142872	0.788486
33	1	0	4.301837	1.066909	0.290410
34	1	0	-0.644039	0.583361	-0.274261

# TS<sub>50</sub>

E(RmPW+HF-PW91) = -5759.50544623  
-421.1345

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	0.130330	-3.242764	1.726290
2	6	0	0.556435	-2.252594	1.537043
3	6	0	0.842522	-0.533281	-0.262352
4	6	0	0.400690	0.196643	2.129331
5	6	0	1.283262	0.331317	0.886610
6	6	0	-0.292378	-1.187053	2.243119
7	6	0	0.596084	-1.993529	0.032530
8	1	0	1.036217	0.369371	3.005770
9	1	0	1.575931	-2.249555	1.947591
10	1	0	0.707422	-0.133714	-1.248995
11	1	0	-0.369317	0.968730	2.129351
12	1	0	-0.324001	-1.439822	3.310606
13	7	0	-1.669295	-1.210959	1.786010
14	6	0	-1.905699	-0.581211	0.682386
15	8	0	-1.096712	0.045585	-0.098484
16	8	0	-3.237766	-0.595510	0.320283
17	35	0	3.186491	-0.809079	-1.231161
18	35	0	1.414817	2.201391	0.344550
19	1	0	2.312081	0.065809	1.118495
20	1	0	1.364046	-2.593003	-0.453900
21	1	0	-0.364805	-2.265534	-0.413919

22	6	0	-3.728362	0.126529	-0.817798
23	6	0	-3.158212	-0.425026	-2.126699
24	1	0	-2.089204	-0.227438	-2.193408
25	1	0	-3.664018	0.038864	-2.980664
26	1	0	-3.321224	-1.506016	-2.177032
27	6	0	-5.232433	-0.142943	-0.762129
28	1	0	-5.427203	-1.216875	-0.829084
29	1	0	-5.744058	0.360503	-1.588447
30	1	0	-5.646673	0.218997	0.182788
31	6	0	-3.466897	1.628035	-0.682309
32	1	0	-2.397137	1.835573	-0.709802
33	1	0	-3.871730	1.991531	0.267278
34	1	0	-3.961590	2.169202	-1.496390

## 50

E(RmPW+HF-PW91) = -5759.54160457

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-0.911683	-3.306947	-0.268587
2	6	0	-1.175317	-2.244521	-0.299321
3	6	0	-0.246648	-0.220638	0.934413
4	6	0	-0.799430	-0.081664	-1.528558
5	6	0	-0.921330	0.576469	-0.153460
6	6	0	-0.376769	-1.553184	-1.400454
7	6	0	-0.922099	-1.580178	1.066753
8	1	0	-1.775120	-0.019460	-2.020275
9	1	0	-2.242634	-2.149340	-0.528699
10	1	0	-0.303596	0.319688	1.880639
11	1	0	-0.066008	0.433538	-2.154399
12	1	0	-0.600707	-2.043512	-2.353832
13	7	0	1.068761	-1.688482	-1.219042
14	6	0	1.662071	-1.126065	-0.255004
15	8	0	1.187989	-0.345893	0.738807
16	8	0	2.994436	-1.335453	-0.116906
17	35	0	-4.153107	-0.365071	0.296852
18	35	0	-0.220071	2.414993	-0.161840
19	1	0	-1.985577	0.661502	0.116828
20	1	0	-1.890943	-1.412768	1.549819
21	1	0	-0.299684	-2.200307	1.721462
22	6	0	3.904629	-0.264133	0.237450
23	6	0	3.913601	-0.032593	1.748357
24	1	0	2.963213	0.376620	2.088371
25	1	0	4.715498	0.665024	2.011528
26	1	0	4.092875	-0.977371	2.269412
27	6	0	5.256642	-0.812789	-0.211352
28	1	0	5.469463	-1.757555	0.296219
29	1	0	6.053793	-0.101592	0.024268
30	1	0	5.252640	-0.996987	-1.288375
31	6	0	3.566770	1.011456	-0.529159
32	1	0	2.602573	1.422306	-0.224142
33	1	0	3.537355	0.810336	-1.603636
34	1	0	4.336326	1.766749	-0.341930

Formation of 22  
TS<sub>A3</sub>

E(RmPW+HF-PW91) = -5815.35597685

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-0.399996	-1.986231	-1.256851
2	6	0	0.422857	-1.515336	-0.709107
3	6	0	2.213263	0.252820	-0.835591
4	6	0	1.002354	-0.214243	1.342460
5	6	0	1.863798	0.685952	0.569890
6	6	0	-0.132752	-0.925543	0.600054
7	6	0	1.061823	-0.417490	-1.552141
8	1	0	1.754381	-1.017425	1.852386
9	1	0	1.164699	-2.290154	-0.477082
10	1	0	0.614218	0.298681	2.228335
11	1	0	-0.437269	-1.778565	1.225100
12	7	0	-1.260275	-0.042739	0.344713
13	6	0	-2.396711	-0.655362	0.200791
14	8	0	-2.724346	-1.870896	0.232753
15	8	0	-3.443300	0.301980	-0.038038
16	35	0	3.789709	-0.983778	-0.753119
17	35	0	1.101222	2.665494	0.219041
18	1	0	2.740522	1.010483	1.125996
19	1	0	1.394966	-0.781984	-2.531398
20	1	0	0.309311	0.366897	-1.711526
21	6	0	-4.783653	-0.118912	-0.189970
22	6	0	-5.312608	-0.812618	1.073511
23	1	0	-4.747412	-1.730472	1.241570
24	1	0	-6.382748	-1.039976	0.973545
25	1	0	-5.175487	-0.153482	1.937429
26	6	0	-5.550007	1.190695	-0.404969
27	1	0	-5.408565	1.851587	0.455486
28	1	0	-6.622509	1.000578	-0.537593
29	1	0	-5.167234	1.706062	-1.291126
30	6	0	-4.968242	-1.019753	-1.419995
31	1	0	-4.397070	-1.938443	-1.278834
32	1	0	-4.591729	-0.504708	-2.310538
33	1	0	-6.030346	-1.253776	-1.574968
34	1	0	2.630437	1.078555	-1.405921
35	7	0	2.697767	-2.022722	2.828417
36	1	0	3.643995	-1.847558	2.474123
37	1	0	2.683243	-1.541832	3.735381

### A3

E(RmPW+HF-PW91) = -5815.46569841

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-1.216382	1.795652	2.083364
2	6	0	-0.610360	1.699114	1.176499
3	6	0	1.469777	0.682278	0.200607
4	6	0	-0.675472	0.481477	-1.016685
5	6	0	0.652972	0.301199	-0.976214
6	6	0	-1.507039	1.115785	0.072181
7	6	0	0.623115	0.844633	1.444546
8	1	0	7.768532	-2.456215	-0.778864
9	1	0	-0.275389	2.702215	0.883808
10	1	0	-1.246174	0.118521	-1.869249
11	1	0	-2.054919	1.947624	-0.404920



12	7	0	-2.449658	0.155550	0.623623
13	6	0	-3.581044	0.094936	-0.022737
14	8	0	-3.992775	0.693219	-1.049996
15	8	0	-4.463004	-0.819820	0.618194
16	35	0	2.421198	2.424689	-0.183296
17	35	0	4.286226	-1.563620	-0.018691
18	1	0	1.184001	-0.173233	-1.797420
19	1	0	1.224286	1.253870	2.263043
20	1	0	0.306608	-0.165012	1.736482
21	6	0	-5.726396	-1.122379	0.050576
22	6	0	-5.591556	-1.737363	-1.348103
23	1	0	-5.164240	-1.001626	-2.030495
24	1	0	-6.570397	-2.067868	-1.719032
25	1	0	-4.924799	-2.604584	-1.305442
26	6	0	-6.306800	-2.166123	1.009130
27	1	0	-5.650914	-3.040467	1.053389
28	1	0	-7.303908	-2.484306	0.682238
29	1	0	-6.380468	-1.748541	2.017828
30	6	0	-6.645176	0.106257	0.020201
31	1	0	-6.213722	0.861339	-0.638110
32	1	0	-6.730817	0.525777	1.028394
33	1	0	-7.648990	-0.169857	-0.328428
34	1	0	2.328039	0.013313	0.327055
35	7	0	7.402595	-2.898906	0.058810
36	1	0	7.777074	-2.358849	0.833229
37	1	0	6.396309	-2.667726	0.050042

# TS<sub>A7</sub>

E(RmPW+HF-PW91) = -3196.67661816  
-429.2192

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-0.171377	-1.144504	-1.705017
2	6	0	-0.831186	-0.481926	-1.137777
3	6	0	-2.376363	-0.330184	0.830037
4	6	0	-0.815496	1.530098	0.345706
5	6	0	-1.877455	1.054432	1.010645
6	6	0	-0.045857	0.755309	-0.693905
7	6	0	-1.415520	-1.216054	0.061619
8	1	0	-1.646819	-0.173568	-1.802008
9	1	0	-0.421619	2.517189	0.569641
10	1	0	0.092734	1.427591	-1.554482
11	7	0	1.247963	0.362339	-0.167346
12	6	0	2.246914	1.292430	-0.150355
13	8	0	2.054051	2.503884	-0.315039
14	8	0	3.468170	0.822303	0.061656
15	35	0	-4.166145	-0.293874	-0.090105
16	1	0	-2.391141	1.671079	1.744163
17	1	0	-1.907388	-2.146688	-0.234056
18	1	0	-0.601215	-1.476904	0.749758
19	6	0	3.894667	-0.781620	0.099688
20	6	0	5.237778	-0.619392	-0.597022
21	1	0	5.084998	-0.444059	-1.665391
22	1	0	5.815342	-1.542776	-0.478553
23	1	0	5.809957	0.220311	-0.189006
24	6	0	4.048678	-0.967161	1.601459
25	1	0	4.607905	-0.139497	2.048183
26	1	0	4.575203	-1.906795	1.804083

27	1	0	3.064443	-1.015537	2.075776
28	6	0	2.958046	-1.698146	-0.529512
29	1	0	1.685645	-0.618901	-0.418515
30	1	0	2.592437	-2.501024	0.113789
31	1	0	3.222430	-2.034225	-1.533811
32	1	0	-2.655203	-0.778664	1.784101

#### A7... *i*-butene

E (RmPW+HF-PW91) = -3196.72907675

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	0.101017	-1.101237	-1.320118
2	6	0	-0.695391	-0.466689	-0.915662
3	6	0	-2.432791	-0.252750	0.872789
4	6	0	-1.127598	1.734730	0.179492
5	6	0	-2.172759	1.206574	0.829351
6	6	0	-0.153882	0.941455	-0.657676
7	6	0	-1.270331	-1.077496	0.355735
8	1	0	-1.482959	-0.418253	-1.676519
9	1	0	-0.896511	2.792902	0.251139
10	1	0	-0.062180	1.475143	-1.617664
11	7	0	1.139910	0.885639	0.005601
12	6	0	2.002978	2.036923	-0.044704
13	8	0	1.444410	3.128421	-0.295534
14	8	0	3.214245	1.784675	0.186525
15	35	0	-4.100565	-0.688438	-0.161671
16	1	0	-2.847678	1.842753	1.396587
17	1	0	-1.574438	-2.117045	0.205727
18	1	0	-0.501292	-1.062658	1.138623
19	6	0	4.391066	-1.590278	0.060774
20	6	0	4.998097	-0.713878	-0.995266
21	1	0	4.909348	-1.152796	-1.992908
22	1	0	6.061164	-0.540554	-0.785448
23	1	0	4.504566	0.267031	-0.968102
24	6	0	4.412699	-1.008293	1.443473
25	1	0	3.918075	-0.027245	1.420011
26	1	0	5.445859	-0.836957	1.771253
27	1	0	3.921486	-1.660619	2.170640
28	6	0	3.828368	-2.774589	-0.217936
29	1	0	1.656443	0.032847	-0.162087
30	1	0	3.368887	-3.381139	0.557928
31	1	0	3.797731	-3.164092	-1.232097
32	1	0	-2.731096	-0.571259	1.872164

#### TS<sub>22II</sub>

E (RmPW+HF-PW91) = -3039.50877991  
-281.4552

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	0.763392	-2.271319	0.391074
2	6	0	0.248376	-1.369860	0.038847
3	6	0	-0.875826	0.734509	0.703428
4	6	0	0.987256	0.896855	-0.854300
5	6	0	-0.152113	1.445603	-0.271991
6	6	0	1.179866	-0.606541	-0.926635

7	6	0	-0.221564	-0.520873	1.214563
8	1	0	-0.647876	-1.688169	-0.502884
9	1	0	1.461866	1.449335	-1.659037
10	1	0	0.920738	-0.902511	-1.953122
11	7	0	2.595800	-0.838383	-0.727816
12	6	0	3.227235	0.076975	0.131370
13	8	0	2.544195	1.163285	0.256310
14	8	0	4.317001	-0.197188	0.644372
15	35	0	-2.934305	-0.087885	-0.073849
16	1	0	-0.427220	2.469294	-0.501539
17	1	0	-0.908832	-1.090524	1.844143
18	1	0	0.635868	-0.213247	1.828759
19	1	0	2.911454	-1.790283	-0.619120
20	1	0	-1.428271	1.313286	1.434017

## 22...Br<sup>-</sup>

E(RmPW+HF-PW91) = -3039.53617817

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-0.227108	-2.069787	0.398988
2	6	0	-0.130676	-1.014003	0.118704
3	6	0	0.048816	1.294284	1.051259
4	6	0	1.508612	0.684801	-0.875594
5	6	0	0.891827	1.655562	0.079387
6	6	0	1.206184	-0.788214	-0.556244
7	6	0	-0.376566	-0.112341	1.319913
8	1	0	-0.952795	-0.811901	-0.582278
9	1	0	1.259279	0.935612	-1.909471
10	1	0	1.249332	-1.374418	-1.487131
11	7	0	2.375018	-1.082409	0.262012
12	6	0	3.422423	-0.262449	-0.035285
13	8	0	2.964348	0.765578	-0.791536
14	8	0	4.584805	-0.384036	0.293744
15	35	0	-3.422899	-0.087776	-0.195660
16	1	0	1.152738	2.699659	-0.074193
17	1	0	-1.459251	-0.123941	1.499693
18	1	0	0.139880	-0.473368	2.221776
19	1	0	2.571520	-1.998637	0.627080
20	1	0	-0.374199	2.067619	1.689036

## TS<sub>52</sub>

E(RmPW+HF-PW91) = -3196.70114558  
-296.7130

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	0.364709	-2.023057	0.774006
2	6	0	0.915687	-1.084565	0.655244
3	6	0	2.105428	0.416829	-0.900727
4	6	0	0.486349	1.414341	0.629440
5	6	0	1.596858	1.523456	-0.214500
6	6	0	0.022889	0.054727	1.166332
7	6	0	1.335449	-0.869065	-0.792852
8	1	0	1.832501	-1.142264	1.251445
9	1	0	0.260554	2.266990	1.262873
10	1	0	0.128195	0.092853	2.261320

11	7	0	-1.380246	-0.191847	0.858091
12	6	0	-1.819719	0.736893	0.069079
13	8	0	-1.137695	1.746664	-0.334757
14	8	0	-3.094413	0.733051	-0.422742
15	35	0	4.257373	-0.309110	-0.021570
16	1	0	2.038268	2.500494	-0.383181
17	1	0	1.933016	-1.707044	-1.157192
18	1	0	0.443439	-0.783363	-1.431976
19	6	0	-4.024604	-0.334744	-0.158862
20	6	0	-4.341944	-0.431847	1.333291
21	1	0	-3.446612	-0.717741	1.886192
22	1	0	-5.131107	-1.173452	1.499204
23	1	0	-4.694379	0.535695	1.704176
24	6	0	-5.268002	0.103654	-0.930328
25	1	0	-5.622585	1.070285	-0.561755
26	1	0	-6.069167	-0.632904	-0.814111
27	1	0	-5.037272	0.208196	-1.994016
28	6	0	-3.507230	-1.662841	-0.710062
29	1	0	-2.602489	-1.959631	-0.178836
30	1	0	-3.276861	-1.562121	-1.775069
31	1	0	-4.272654	-2.437883	-0.594193
32	1	0	2.656000	0.587988	-1.816927

# 52...Br<sup>-</sup>

E(RmPW+HF-PW91) = -3196.72425483

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	0.934683	-1.631095	1.377616
2	6	0	1.123835	-0.655777	0.915869
3	6	0	1.492654	0.556622	-1.206574
4	6	0	0.023982	1.626642	0.495129
5	6	0	0.865557	1.642002	-0.738052
6	6	0	-0.046737	0.262973	1.227396
7	6	0	1.372013	-0.797013	-0.578249
8	1	0	2.050123	-0.258190	1.347343
9	1	0	0.294743	2.447691	1.164283
10	1	0	-0.081708	0.433859	2.313628
11	7	0	-1.347865	-0.292022	0.823638
12	6	0	-1.975368	0.671436	0.275993
13	8	0	-1.386096	1.871881	0.144209
14	8	0	-3.214622	0.691849	-0.214162
15	35	0	4.631757	-0.366326	-0.038590
16	1	0	0.996520	2.607975	-1.220060
17	1	0	2.317519	-1.324902	-0.727535
18	1	0	0.555752	-1.355716	-1.060760
19	6	0	-4.040549	-0.503139	-0.204050
20	6	0	-4.303990	-0.960075	1.228362
21	1	0	-3.379411	-1.289827	1.702711
22	1	0	-5.019415	-1.788147	1.220820
23	1	0	-4.732912	-0.141243	1.813480
24	6	0	-5.331398	-0.021017	-0.856682
25	1	0	-5.772119	0.793787	-0.276198
26	1	0	-6.052373	-0.841103	-0.913089
27	1	0	-5.134901	0.343928	-1.867963
28	6	0	-3.391627	-1.601016	-1.041909
29	1	0	-2.454051	-1.927292	-0.591213
30	1	0	-3.189512	-1.235688	-2.052570
31	1	0	-4.071875	-2.455218	-1.113467

32	1	0	2.137994	0.647049	-2.075635
----	---	---	----------	----------	-----------

---

# **TS<sub>22IV</sub>**

E(RmPW+HF-PW91) = -634.428002225  
-987.9049

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	2.013997	1.670010	-1.930759
2	6	0	2.360166	1.016507	-1.124126
3	6	0	2.462345	0.754483	1.361094
4	6	0	1.906935	-1.258579	-0.020216
5	6	0	2.340907	-0.570127	1.240763
6	6	0	1.599647	-0.301949	-1.195156
7	6	0	2.237154	1.710281	0.228059
8	1	0	3.418302	0.804882	-1.318730
9	1	0	2.604286	-2.053743	-0.296131
10	1	0	1.864845	-0.790442	-2.143184
11	7	0	0.149205	-0.172659	-1.147831
12	6	0	-0.319362	-1.095825	-0.329984
13	8	0	0.633721	-1.898440	0.233490
14	8	0	-1.520015	-1.255312	-0.014833
15	1	0	2.504867	-1.215065	2.099911
16	1	0	2.951778	2.538238	0.290993
17	1	0	1.244002	2.166271	0.333440
18	6	0	-2.582451	0.532557	0.153078
19	6	0	-3.697652	0.006601	-0.690061
20	1	0	-3.417852	-0.019262	-1.743906
21	1	0	-4.554050	0.684496	-0.580081
22	1	0	-4.000799	-0.991365	-0.373798
23	6	0	-2.719914	0.374001	1.633813
24	1	0	-3.060252	-0.625335	1.903410
25	1	0	-3.464189	1.103233	1.980384
26	1	0	-1.780499	0.584473	2.147173
27	6	0	-1.732483	1.542990	-0.369388
28	1	0	-2.086013	2.019227	-1.284294
29	1	0	-0.731749	0.885435	-0.817775
30	1	0	-1.322592	2.237479	0.363432
31	1	0	2.730087	1.174455	2.328216

# **22... *i*-butene**

E(RmPW+HF-PW91) = -634.491374173

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	1.111232	2.430255	-1.007515
2	6	0	1.851648	1.653054	-0.792013
3	6	0	3.220940	0.611770	1.023202
4	6	0	2.176928	-0.884503	-0.688104
5	6	0	3.134697	-0.578351	0.424647
6	6	0	1.240427	0.282897	-1.050610
7	6	0	2.391222	1.795487	0.627331
8	1	0	2.669414	1.792072	-1.508843
9	1	0	2.702058	-1.275980	-1.562790
10	1	0	0.954239	0.210043	-2.109891
11	7	0	0.115399	-0.039598	-0.195800
12	6	0	0.083924	-1.376155	0.096041

13	8	0	1.275822	-1.929758	-0.257971
14	8	0	-0.819423	-2.010748	0.587101
15	1	0	3.746858	-1.410971	0.759034
16	1	0	2.980844	2.714094	0.713045
17	1	0	1.560936	1.899759	1.337715
18	6	0	-3.337794	0.581858	0.035101
19	6	0	-3.802463	-0.574128	-0.801977
20	1	0	-3.750553	-0.353370	-1.870275
21	1	0	-4.837925	-0.833371	-0.554595
22	1	0	-3.193361	-1.459596	-0.591293
23	6	0	-3.371785	0.359473	1.518942
24	1	0	-2.738132	-0.493692	1.784277
25	1	0	-4.388639	0.116783	1.846920
26	1	0	-3.032859	1.237603	2.072650
27	6	0	-2.904711	1.729181	-0.507191
28	1	0	-2.896010	1.879640	-1.583004
29	1	0	-0.772959	0.444610	-0.263988
30	1	0	-2.585174	2.563068	0.111379
31	1	0	3.912845	0.736793	1.852521

## B1

E (RmPW+HF-PW91) = -5759.54779071

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	1.037284	0.910049	2.431205
2	6	0	0.126796	0.397503	2.108291
3	6	0	-1.956868	0.607236	0.719446
4	6	0	-0.753390	-1.572139	0.862750
5	6	0	-1.581249	-0.656120	-0.024078
6	6	0	0.528086	-0.862961	1.321047
7	6	0	-0.715339	1.324806	1.234163
8	1	0	-1.355077	-1.884344	1.726613
9	1	0	-0.434136	0.117733	3.013633
10	1	0	-0.489118	-2.466637	0.293125
11	1	0	1.060754	-1.531951	2.018014
12	7	0	1.320876	-0.554930	0.158475
13	6	0	2.590233	-0.364441	0.434922
14	8	0	3.194186	-0.401314	1.532828
15	8	0	3.311070	-0.086974	-0.737828
16	35	0	-2.967982	1.856315	-0.412771
17	35	0	-3.187351	-1.637960	-0.601996
18	1	0	-1.025220	2.222297	1.779237
19	1	0	-0.110213	1.639141	0.379059
20	6	0	4.713708	0.159200	-0.692571
21	6	0	5.484945	-1.062862	-0.183016
22	1	0	5.221071	-1.260920	0.856106
23	1	0	6.565214	-0.892957	-0.264963
24	1	0	5.226691	-1.939811	-0.785326
25	6	0	5.071551	0.413985	-2.157971
26	1	0	4.816319	-0.459367	-2.764942
27	1	0	6.142082	0.619419	-2.266047
28	1	0	4.506870	1.268754	-2.541040
29	6	0	5.042654	1.403885	0.138484
30	1	0	4.773280	1.235097	1.181470
31	1	0	4.475035	2.260652	-0.238861
32	1	0	6.111335	1.638529	0.065863
33	1	0	-1.033039	-0.426608	-0.937189
34	1	0	-2.647412	0.370754	1.532769

Formation of *epi-2*  
TS

E (RmPW+HF-PW91) = -5759.47223777

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-1.196487	-1.924690	3.125456
2	6	0	-1.669880	-1.643962	2.180343
3	6	0	-1.369729	0.447932	0.792461
4	6	0	-1.522063	-1.827612	-0.304289
5	6	0	-1.568992	-0.311323	-0.465851
6	6	0	-0.773844	-2.067787	1.014622
7	6	0	-1.817630	-0.117264	2.094625
8	1	0	-2.527771	-2.257151	-0.277068
9	1	0	-2.644480	-2.143685	2.127604
10	1	0	-0.968136	-2.271382	-1.131988
11	1	0	-0.489661	-3.126648	1.097502
12	7	0	0.350267	-1.174731	1.105119
13	6	0	1.331560	-1.380305	0.212857
14	8	0	1.379027	-2.238249	-0.686839
15	8	0	2.370061	-0.532787	0.452035
16	1	0	-2.869408	0.193110	2.208773
17	1	0	-1.264404	0.400184	2.881630
18	6	0	3.387010	-0.297241	-0.534622
19	6	0	2.772784	0.124888	-1.869824
20	1	0	2.225218	-0.703030	-2.322844
21	1	0	3.565775	0.443126	-2.555907
22	1	0	2.091255	0.962803	-1.700355
23	6	0	4.171903	0.868984	0.062386
24	1	0	3.500176	1.716636	0.216076
25	1	0	4.990225	1.160083	-0.604971
26	1	0	4.592884	0.582652	1.030982
27	6	0	4.287293	-1.524044	-0.687541
28	1	0	3.718314	-2.364517	-1.086520
29	1	0	4.698910	-1.808446	0.286340
30	1	0	5.122277	-1.295033	-1.359779
31	1	0	-1.535494	1.506919	0.691375
32	35	0	0.638013	2.249739	0.493972
33	35	0	-3.378269	0.253301	-1.128648
34	1	0	-0.915295	0.080460	-1.241051

*epi-2*

E (RmPW+HF-PW91) = -5759.57421006

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-1.787590	-3.892398	0.385814
2	6	0	-2.060184	-2.864836	0.128910
3	6	0	-0.901561	-0.878595	0.833162
4	6	0	-1.636696	-0.974650	-1.473256
5	6	0	-1.514064	-0.002341	-0.279627
6	6	0	-1.056785	-2.273504	-0.881824
7	6	0	-1.908881	-1.915055	1.350541
8	1	0	-2.663018	-1.091912	-1.828399
9	1	0	-3.077042	-2.873163	-0.273639
10	1	0	-1.019142	-0.620617	-2.303788

11	1	0	-0.641201	-2.972431	-1.605472
12	7	0	-0.039393	-1.755390	0.032797
13	6	0	1.268134	-1.577110	-0.324113
14	8	0	1.774171	-2.126531	-1.294148
15	8	0	1.899707	-0.817653	0.573215
16	1	0	-2.850308	-1.457499	1.656125
17	1	0	-1.482915	-2.442357	2.208522
18	6	0	3.266509	-0.347127	0.356443
19	6	0	3.409673	0.335724	-0.999126
20	1	0	3.322319	-0.379428	-1.817808
21	1	0	4.396232	0.809850	-1.046381
22	1	0	2.643597	1.114221	-1.088807
23	6	0	3.435170	0.678568	1.470751
24	1	0	2.703037	1.480164	1.328170
25	1	0	4.445441	1.098412	1.436947
26	1	0	3.283563	0.211324	2.449304
27	6	0	4.222417	-1.524887	0.521563
28	1	0	4.056372	-2.269009	-0.259819
29	1	0	4.084482	-1.997234	1.499724
30	1	0	5.255781	-1.169275	0.455859
31	1	0	-0.359200	-0.300756	1.577692
32	35	0	0.711141	2.605944	-0.250025
33	35	0	-3.217175	0.816776	0.221584
34	1	0	-0.856900	0.860984	-0.461261

## Formation of *epi-51*

### TS

E(RmPW+HF-PW91) = -5759.50802688  
-434.9351

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	0.776358	-2.192494	2.453581
2	6	0	-0.137471	-1.906077	1.925705
3	6	0	-1.264219	0.154451	0.943032
4	6	0	-1.411342	-2.082822	-0.209015
5	6	0	-1.237334	-0.587499	-0.372464
6	6	0	-0.056549	-2.340194	0.450412
7	6	0	-0.281843	-0.379597	1.988047
8	1	0	-2.287359	-2.339116	0.390793
9	1	0	-0.981693	-2.411140	2.413653
10	1	0	-1.500001	-2.553035	-1.189187
11	1	0	0.325653	-3.367042	0.367144
12	7	0	0.657534	-1.352836	-0.333586
13	6	0	1.948019	-1.138685	-0.102746
14	8	0	2.715672	-1.812836	0.601926
15	8	0	2.384373	-0.035105	-0.803299
16	1	0	-0.607014	-0.048936	2.980391
17	1	0	0.696822	0.067015	1.808304
18	6	0	3.729384	0.443131	-0.668960
19	6	0	4.732043	-0.580660	-1.204332
20	1	0	4.715180	-1.482685	-0.592221
21	1	0	5.741981	-0.155679	-1.200378
22	1	0	4.475639	-0.848530	-2.233902
23	6	0	3.738265	1.692705	-1.547943
24	1	0	3.484462	1.432150	-2.579038
25	1	0	4.726717	2.162787	-1.535635
26	1	0	2.998281	2.412112	-1.187831
27	6	0	4.039486	0.827360	0.779310



28	1	0	4.042272	-0.056725	1.417283
29	1	0	3.283437	1.527408	1.147101
30	1	0	5.018055	1.316860	0.834655
31	35	0	-3.612727	-0.176574	-1.013960
32	1	0	-1.056206	-0.091901	-1.306297
33	1	0	-2.287392	0.105515	1.313630
34	35	0	-0.951813	2.066977	0.692754

### *epi-51*

E(RmPW+HF-PW91) = -5759.55249595

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-0.714664	-2.242201	1.943842
2	6	0	-1.173558	-1.693636	1.115040
3	6	0	-0.869221	0.514556	-0.100948
4	6	0	-1.428153	-1.511132	-1.372272
5	6	0	-0.358172	-0.405578	-1.208823
6	6	0	-0.667291	-2.220166	-0.231461
7	6	0	-0.826724	-0.196646	1.249663
8	1	0	-2.463507	-1.218771	-1.168616
9	1	0	-2.259696	-1.822657	1.152593
10	1	0	-1.314541	-2.032838	-2.326382
11	1	0	-0.555994	-3.306414	-0.265763
12	7	0	0.525725	-1.460983	-0.668262
13	6	0	1.740703	-1.407716	-0.078674
14	8	0	2.162495	-2.231854	0.722728
15	8	0	2.448227	-0.361381	-0.566854
16	1	0	-1.520934	0.296162	1.933576
17	1	0	0.180910	-0.106419	1.667773
18	6	0	3.729188	0.001610	0.000116
19	6	0	4.759336	-1.096342	-0.256751
20	1	0	4.497381	-2.006759	0.282436
21	1	0	5.747981	-0.756605	0.068847
22	1	0	4.810365	-1.321674	-1.326155
23	6	0	4.094327	1.266242	-0.770458
24	1	0	4.167798	1.053273	-1.840445
25	1	0	5.056876	1.653518	-0.423625
26	1	0	3.326737	2.028995	-0.623941
27	6	0	3.586956	0.313232	1.488286
28	1	0	3.323129	-0.582830	2.050939
29	1	0	2.812240	1.069327	1.637707
30	1	0	4.534204	0.705496	1.871712
31	35	0	-4.273298	0.010302	0.060218
32	1	0	0.014660	0.121425	-2.087485
33	1	0	-1.894224	0.831714	-0.321774
34	35	0	0.163615	2.196083	0.002733

### Formation of *epi-50*

#### TS

E(RmPW+HF-PW91) = -5759.51341680  
-394.1439

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	0.244722	-1.701307	3.259889
2	6	0	-0.406298	-1.496292	2.403568

3	6	0	-1.295749	0.332017	0.924456
4	6	0	-0.809365	-1.979061	-0.019412
5	6	0	-0.961555	-0.511693	-0.277582
6	6	0	0.118513	-2.273344	1.183739
7	6	0	-0.457038	0.012341	2.156933
8	1	0	-1.793099	-2.395746	0.205854
9	1	0	-1.410539	-1.866195	2.657824
10	1	0	-0.446184	-2.473312	-0.923538
11	1	0	-0.012955	-3.341129	1.406580
12	7	0	1.528014	-2.075180	0.950234
13	6	0	1.826622	-1.029578	0.249383
14	8	0	1.053122	-0.130359	-0.236747
15	8	0	3.177635	-0.896844	0.008089
16	1	0	-0.898994	0.529348	3.015642
17	1	0	0.553922	0.398782	2.023198
18	6	0	3.715344	0.226302	-0.705422
19	6	0	3.400746	1.548554	-0.002004
20	1	0	2.331590	1.758091	-0.028541
21	1	0	3.941052	2.367108	-0.490280
22	1	0	3.725371	1.500039	1.042190
23	6	0	5.220496	-0.036546	-0.658919
24	1	0	5.566152	-0.073064	0.377808
25	1	0	5.765092	0.753515	-1.185358
26	1	0	5.451331	-0.996926	-1.128048
27	6	0	3.239055	0.239389	-2.159482
28	1	0	2.165685	0.420792	-2.206919
29	1	0	3.455411	-0.724191	-2.630945
30	1	0	3.762075	1.022372	-2.719599
31	35	0	-3.283683	-0.597918	-1.248161
32	1	0	-0.800185	-0.068640	-1.239261
33	1	0	-2.353352	0.192708	1.142700
34	35	0	-1.154427	2.233607	0.506072

# epi-50

E(RmPW+HF-PW91) = -5759.55691748

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-0.793401	-1.943062	2.481664
2	6	0	-1.083740	-1.476318	1.533573
3	6	0	-0.884438	0.603341	0.167727
4	6	0	-0.893085	-1.593032	-0.945143
5	6	0	-0.278845	-0.206931	-0.960549
6	6	0	-0.447744	-2.238879	0.363156
7	6	0	-0.653704	-0.005055	1.538629
8	1	0	-1.986312	-1.490872	-0.983664
9	1	0	-2.172496	-1.528864	1.421457
10	1	0	-0.537481	-2.166981	-1.808834
11	1	0	-0.789139	-3.278711	0.402351
12	7	0	1.008546	-2.259517	0.479592
13	6	0	1.646126	-1.348650	-0.129767
14	8	0	1.165107	-0.314661	-0.849536
15	8	0	2.995709	-1.403559	-0.152675
16	1	0	-1.239259	0.552221	2.275323
17	1	0	0.399831	0.083359	1.824091
18	6	0	3.832181	-0.219013	-0.117039
19	6	0	3.348705	0.761424	0.946946
20	1	0	2.391842	1.211992	0.678092
21	1	0	4.081251	1.566399	1.061899

22	1	0	3.246097	0.253273	1.910131
23	6	0	5.193683	-0.792596	0.267792
24	1	0	5.138958	-1.275461	1.246515
25	1	0	5.944570	0.001855	0.305588
26	1	0	5.510665	-1.539443	-0.465075
27	6	0	3.913188	0.436527	-1.495290
28	1	0	2.959000	0.880260	-1.776834
29	1	0	4.190693	-0.307704	-2.247321
30	1	0	4.678802	1.219227	-1.486020
31	1	0	-1.963827	0.685587	-0.033115
32	35	0	-0.177717	2.441478	0.121169
33	1	0	-0.432793	0.306227	-1.910922
34	35	0	-4.140206	-0.361245	-0.271312

### 36

E(RmPW+HF-PW91) = -3040.09229723

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	0.759658	-1.787302	-1.675256
2	6	0	0.082817	-1.161309	-1.088856
3	6	0	-0.197140	-0.038719	1.170653
4	6	0	-2.135714	-1.094679	0.124241
5	6	0	-1.419038	-0.900628	1.453992
6	6	0	-1.247695	-1.882071	-0.850172
7	6	0	0.741442	-0.792145	0.230941
8	1	0	-3.082348	-1.622230	0.275795
9	1	0	-2.069846	-0.399671	2.175803
10	1	0	-1.767446	-2.018113	-1.803930
11	1	0	-1.114816	-1.861628	1.877501
12	1	0	-1.075201	-2.883398	-0.436310
13	7	0	-2.441662	0.236713	-0.369999
14	6	0	-1.678031	1.353343	-0.175859
15	8	0	-0.590211	1.223605	0.624595
16	8	0	-1.942439	2.430794	-0.660714
17	1	0	0.335455	0.217424	2.088628
18	1	0	1.078761	-1.689934	0.755350
19	1	0	-0.084294	-0.252032	-1.674136
20	35	0	2.362493	0.232234	-0.081962
21	1	0	-3.194188	0.373748	-1.025468

### B2

E(RmPW+HF-PW91) = -5759.53803951

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-2.061301	1.258486	2.412817
2	6	0	-1.827327	0.425810	1.740836
3	6	0	-2.058970	-0.331980	-0.672479
4	6	0	-0.001815	-0.994570	0.700310
5	6	0	-0.584085	-0.664791	-0.685934
6	6	0	-0.325746	0.159958	1.664938
7	6	0	-2.456234	0.688175	0.383155
8	1	0	-0.548466	-1.875622	1.071887
9	1	0	-0.047097	0.212962	-1.067102
10	1	0	0.213671	1.052313	1.332739
11	1	0	-2.336289	-0.461032	2.144107

12	1	0	-0.393119	-1.493116	-1.374371
13	1	0	0.050934	-0.101457	2.659891
14	7	0	1.389517	-1.371767	0.669581
15	6	0	2.218960	-0.468003	0.210690
16	8	0	2.025094	0.694423	-0.227896
17	8	0	3.538520	-0.962801	0.243574
18	6	0	4.632377	-0.155973	-0.178058
19	6	0	5.843411	-1.065802	0.040171
20	1	0	6.769251	-0.557618	-0.251165
21	1	0	5.739716	-1.979382	-0.552387
22	1	0	5.913499	-1.352601	1.093407
23	6	0	4.529717	0.209106	-1.663176
24	1	0	3.662707	0.849685	-1.826461
25	1	0	4.411792	-0.701518	-2.259534
26	1	0	5.439834	0.724152	-1.994010
27	6	0	4.775828	1.100289	0.688152
28	1	0	3.908388	1.745830	0.548096
29	1	0	5.690398	1.645242	0.424364
30	1	0	4.836119	0.815092	1.743501
31	35	0	-1.925244	2.462398	-0.295885
32	35	0	-3.160353	-1.953342	-0.306614
33	1	0	-2.425891	-0.030509	-1.653066
34	1	0	-3.540486	0.768209	0.450608

### TS<sub>B3</sub>

E(RmPW+HF-PW91) = -5815.35737352

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-1.741266	-0.639147	-2.651999
2	6	0	-1.410658	-0.098894	-1.756622
3	6	0	-2.125537	0.513570	0.594319
4	6	0	0.313313	0.122913	0.063310
5	6	0	-0.809643	0.094750	1.102573
6	6	0	-0.127505	-0.680533	-1.170359
7	6	0	-2.541268	-0.049150	-0.746702
8	1	0	0.428369	1.168928	-0.281988
9	1	0	-0.275928	-1.726518	-0.876280
10	1	0	-1.220894	0.942554	-2.052647
11	1	0	-0.535975	0.684765	1.982767
12	1	0	0.672825	-0.641901	-1.916094
13	7	0	1.560957	-0.354086	0.620075
14	6	0	2.613321	0.020587	-0.043676
15	8	0	2.763188	0.711518	-1.087503
16	8	0	3.798844	-0.477669	0.592444
17	6	0	5.075679	-0.212476	0.047075
18	6	0	6.032322	-0.922329	1.011040
19	1	0	7.075039	-0.794006	0.694758
20	1	0	5.800000	-1.990871	1.048675
21	1	0	5.914085	-0.517117	2.020527
22	6	0	5.236222	-0.812173	-1.357364
23	1	0	4.536800	-0.323747	-2.037501
24	1	0	5.007141	-1.882795	-1.326308
25	1	0	6.266019	-0.685566	-1.717957
26	6	0	5.392688	1.289821	0.034239
27	1	0	4.691220	1.797389	-0.629570
28	1	0	6.424965	1.466345	-0.297714
29	1	0	5.276923	1.696702	1.044506
30	35	0	-3.278839	-1.876943	-0.467120

31	35	0	-2.276346	2.622809	0.246693
32	1	0	-2.908222	0.424360	1.343536
33	1	0	-3.408496	0.480217	-1.136080
34	7	0	-1.834580	-2.060497	2.859611
35	1	0	-1.963296	-2.953755	2.372077
36	1	0	-1.027351	-2.239533	3.467371
37	1	0	-1.054993	-0.936848	1.600542

### B3

E(RmPW+HF-PW91) = -3196.72441004

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	2.665746	-0.302352	2.163384
2	6	0	2.177456	0.384317	1.465243
3	6	0	2.490199	1.429560	-0.795445
4	6	0	0.170908	0.849163	0.022525
5	6	0	1.155904	1.459052	-0.935641
6	6	0	0.890174	-0.193147	0.889139
7	6	0	3.149675	0.798081	0.372934
8	1	0	-0.153317	1.657542	0.711512
9	1	0	1.110744	-1.068925	0.267749
10	1	0	1.935106	1.296840	2.030371
11	1	0	0.716072	1.948884	-1.801823
12	1	0	0.212267	-0.507878	1.686696
13	7	0	-0.955271	0.324012	-0.703538
14	6	0	-2.051433	0.294906	0.017521
15	8	0	-2.255104	0.645343	1.205325
16	8	0	-3.120927	-0.217559	-0.737617
17	6	0	-4.414390	-0.367841	-0.161922
18	6	0	-5.241717	-0.955345	-1.307384
19	1	0	-6.278831	-1.117802	-0.993890
20	1	0	-4.815477	-1.909961	-1.628772
21	1	0	-5.233682	-0.275635	-2.164308
22	6	0	-4.400553	-1.350805	1.013754
23	1	0	-3.798649	-0.945850	1.827706
24	1	0	-3.965221	-2.302989	0.693711
25	1	0	-5.422001	-1.538363	1.366298
26	6	0	-5.007074	0.982147	0.256252
27	1	0	-4.407199	1.415915	1.056838
28	1	0	-6.042883	0.856155	0.593919
29	1	0	-5.003390	1.667618	-0.597555
30	35	0	4.216288	-0.795395	-0.236342
31	1	0	3.138585	1.872553	-1.547462
32	1	0	3.952295	1.422202	0.768856

### TS<sub>B4</sub>

E(RmPW+HF-PW91) = -5815.35173573

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-1.741266	-0.639147	-2.651999
2	6	0	-1.410658	-0.098894	-1.756622
3	6	0	-2.125537	0.513570	0.594319
4	6	0	0.313313	0.122913	0.063310
5	6	0	-0.809643	0.094750	1.102573
6	6	0	-0.127505	-0.680533	-1.170359

7	6	0	-2.541268	-0.049150	-0.746702
8	1	0	0.428369	1.168928	-0.281988
9	1	0	-0.275928	-1.726518	-0.876280
10	1	0	-1.220894	0.942554	-2.052647
11	1	0	-0.535975	0.684765	1.982767
12	1	0	0.672825	-0.641901	-1.916094
13	7	0	1.560957	-0.354086	0.620075
14	6	0	2.613321	0.020587	-0.043676
15	8	0	2.763188	0.711518	-1.087503
16	8	0	3.798844	-0.477669	0.592444
17	6	0	5.075679	-0.212476	0.047075
18	6	0	6.032322	-0.922329	1.011040
19	1	0	7.075039	-0.794006	0.694758
20	1	0	5.800000	-1.990871	1.048675
21	1	0	5.914085	-0.517117	2.020527
22	6	0	5.236222	-0.812173	-1.357364
23	1	0	4.536800	-0.323747	-2.037501
24	1	0	5.007141	-1.882795	-1.326308
25	1	0	6.266019	-0.685566	-1.717957
26	6	0	5.392688	1.289821	0.034239
27	1	0	4.691220	1.797389	-0.629570
28	1	0	6.424965	1.466345	-0.297714
29	1	0	5.276923	1.696702	1.044506
30	35	0	-3.278839	-1.876943	-0.467120
31	35	0	-2.276346	2.622809	0.246693
32	1	0	-2.908222	0.424360	1.343536
33	1	0	-3.408496	0.480217	-1.136080
34	7	0	-1.834580	-2.060497	2.859611
35	1	0	-1.963296	-2.953755	2.372077
36	1	0	-1.027351	-2.239533	3.467371
37	1	0	-1.054993	-0.936848	1.600542

#### B4

E(RmPW+HF-PW91) = -3196.72254403

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	2.156671	3.385409	-0.341940
2	6	0	1.913080	2.338568	-0.156940
3	6	0	2.519747	0.181075	0.887511
4	6	0	0.547055	0.280240	-0.712614
5	6	0	1.095062	-0.254993	0.618402
6	6	0	0.617443	1.818919	-0.690659
7	6	0	2.785975	1.601092	0.543657
8	1	0	1.242965	-0.055895	-1.495367
9	1	0	0.464318	0.141862	1.423832
10	1	0	-0.209267	2.184943	-0.066221
11	1	0	1.009862	-1.344803	0.639626
12	1	0	0.444073	2.207342	-1.701976
13	7	0	-0.751662	-0.240295	-1.065598
14	6	0	-1.723857	0.052960	-0.239986
15	8	0	-1.736586	0.724746	0.825541
16	8	0	-2.932986	-0.513692	-0.690713
17	6	0	-4.138951	-0.349272	0.046825
18	6	0	-5.166279	-1.121215	-0.784329
19	1	0	-6.157086	-1.073847	-0.319141
20	1	0	-4.866858	-2.169408	-0.873582
21	1	0	-5.227846	-0.700232	-1.791994
22	6	0	-4.040430	-0.974320	1.442831

23	1	0	-3.298619	-0.438500	2.035614
24	1	0	-3.733184	-2.021692	1.357101
25	1	0	-5.014019	-0.939055	1.946562
26	6	0	-4.555659	1.123389	0.131075
27	1	0	-3.819765	1.682238	0.709670
28	1	0	-5.543520	1.215243	0.598599
29	1	0	-4.609133	1.549049	-0.876269
30	35	0	3.831834	-0.965698	-0.119455
31	1	0	2.823667	-0.039446	1.912182
32	1	0	3.722652	2.031198	0.890161

### TS<sub>53</sub>

E(RmPW+HF-PW91) = -3196.70088030  
-339.6653

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-1.204574	2.420602	-1.997242
2	6	0	-1.112279	1.734386	-1.157725
3	6	0	-1.483063	-0.472349	-0.187170
4	6	0	0.006863	1.127472	1.029485
5	6	0	-1.086160	0.050031	1.157709
6	6	0	-0.502822	2.253951	0.110339
7	6	0	-1.575260	0.481898	-1.285277
8	1	0	0.127244	1.564836	2.031904
9	1	0	-0.747500	-0.771795	1.793243
10	1	0	0.336955	2.920960	-0.115181
11	1	0	-1.961567	0.501482	1.628959
12	1	0	-1.252171	2.861755	0.645093
13	7	0	1.315629	0.667680	0.625267
14	6	0	1.380081	-0.398726	-0.114159
15	8	0	0.456047	-1.127411	-0.595331
16	35	0	-3.997125	-0.550686	0.086348
17	1	0	-1.656521	-1.516279	-0.359085
18	1	0	-2.008184	0.133565	-2.215184
19	1	0	4.766359	-2.262803	-0.317729
20	6	0	4.904852	-1.235993	-0.667727
21	6	0	3.862716	-0.315574	-0.031281
22	1	0	5.917030	-0.908129	-0.409346
23	1	0	4.799283	-1.230917	-1.756193
24	8	0	2.623838	-0.886361	-0.474701
25	6	0	3.993135	-0.367864	1.492074
26	6	0	4.043223	1.109056	-0.559019
27	1	0	3.239647	0.272368	1.951357
28	1	0	4.993957	-0.038412	1.793431
29	1	0	3.847567	-1.394393	1.843044
30	1	0	3.288162	1.763101	-0.122594
31	1	0	3.932855	1.118948	-1.647902
32	1	0	5.044637	1.477817	-0.308851

### 53

E(RmPW+HF-PW91) = -634.482565688

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-3.125855	0.969202	-2.211506
2	6	0	-2.727216	0.584802	-1.275543

3	6	0	-2.025838	-1.316304	0.158301
4	6	0	-1.575273	0.932344	0.925440
5	6	0	-2.247179	-0.376154	1.329290
6	6	0	-2.374349	1.581503	-0.210865
7	6	0	-2.562720	-0.732541	-1.123414
8	1	0	-1.546133	1.626420	1.771868
9	1	0	-1.792292	-0.792451	2.232837
10	1	0	-1.784822	2.395933	-0.645158
11	1	0	-3.316971	-0.239189	1.512366
12	1	0	-3.291178	2.040393	0.186537
13	7	0	-0.196205	0.711897	0.508770
14	6	0	0.158323	-0.454790	0.144156
15	8	0	-0.606146	-1.563023	0.036431
16	1	0	-2.791340	-1.418850	-1.933184
17	1	0	3.790516	-1.651621	0.124576
18	6	0	3.692378	-0.792980	-0.543896
19	6	0	2.534482	0.096506	-0.106286
20	1	0	4.626771	-0.226622	-0.524981
21	1	0	3.528834	-1.163338	-1.558651
22	8	0	1.395496	-0.809168	-0.201845
23	6	0	2.733997	0.560584	1.332523
24	6	0	2.364219	1.264650	-1.071732
25	1	0	1.913710	1.200557	1.656019
26	1	0	3.670221	1.121332	1.403394
27	1	0	2.802336	-0.300715	2.002780
28	1	0	1.529184	1.897508	-0.772933
29	1	0	2.186738	0.894425	-2.085086
30	1	0	3.279727	1.862989	-1.082581
31	1	0	-2.445759	-2.307452	0.337772

### 37

E (RmPW+HF-PW91) = -477.285585935

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	2.385811	0.332863	-1.986922
2	6	0	1.770675	0.254154	-1.094197
3	6	0	0.215750	1.266882	0.560136
4	6	0	0.597372	-1.123559	0.639722
5	6	0	0.633232	0.139024	1.486212
6	6	0	1.722974	-1.076689	-0.401587
7	6	0	1.079009	1.316710	-0.673867
8	1	0	0.708754	-2.015504	1.264329
9	1	0	-0.059208	0.070368	2.329174
10	1	0	1.578848	-1.873161	-1.140692
11	1	0	1.640088	0.315258	1.872862
12	1	0	2.686094	-1.285898	0.085197
13	7	0	-0.716206	-1.176067	0.014006
14	6	0	-1.581593	-0.138695	-0.197774
15	8	0	-1.171046	1.091592	0.194290
16	1	0	1.099823	2.247744	-1.231576
17	8	0	-2.680880	-0.286881	-0.686474
18	1	0	0.226484	2.230129	1.073302
19	1	0	-1.062367	-2.053973	-0.338117



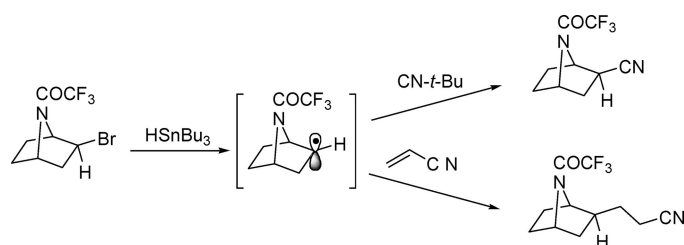
# Synthesis of Heterocyclic Analogues of Epibatidine via 7-Azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl Radical Intermediates. 1. Intermolecular Reactions

Elena Gómez-Sánchez, Elena Soriano,<sup>†</sup> and José Marco-Contelles\*

Laboratorio de Radicales Libres, IQOG (CSIC), C/Juan de la Cierva 3, 28006-Madrid, Spain

iqoc21@iqog.csic.es

Received May 23, 2008



The synthesis and reactivity of the 7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl radical has been extensively investigated in inter- and intramolecular reaction processes for the first time. In this work we will present the preparation of the radical and its successful intermolecular reaction with radical acceptors such as *tert*-butylisocyanide and acrylonitrile. Computational analyses have been carried out to show and explain the mechanisms and stereochemical outcome of these transformations. Overall and from the chemical point of view, a new and convenient synthetic approach has been developed for the synthesis of *exo*-2-(cyano)alkyl substituted 7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives, a series of compounds of wide interest for the synthesis of heterocyclic analogues of epibatidine. As a result, we describe here the synthesis of the tetrazoloepibatidines (**8** and **15**) and the oxadiazoloepibatidine (**10**).

## Introduction

The 7-azabicyclo[2.2.1]heptane is a common structural motif in a number of natural or non-natural products with interesting biological and pharmacological properties. This is the case of epibatidine<sup>1</sup> (Figure 1), an alkaloid isolated from the skin of the Ecuadorian poison frog *Epipedobates tricolor*,<sup>2</sup> which shows high affinity for the neuronal nicotinic acetylcholine receptor.<sup>3</sup> Consequently, a series of methodologies has been reported for the preparation of 7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives.<sup>4</sup>

In a recent report from this laboratory, we described a simple and convenient method for the preparation of diversely 7-substituted *exo*-2-bromo-7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives (**I**) based on a simple synthetic sequence starting from readily

available cyclohex-3-enecarboxylic acid, Curtius reaction, stereoselective bromination leading to major 7-*tert*-butyl (benzyl) 7-(*c*-3,*t*-4-dibromocyclohex-1-yl)carbamates (or 2,2,2-trifluoroacetamides), followed by DMF/sodium hydride-mediated intramolecular cyclization (Scheme 1).<sup>5</sup>

The ready access to compounds of type **I** moved us to use these derivatives as suitable precursors for the synthesis of new heterocyclic analogues of epibatidine<sup>6</sup> for biological evaluation. We were particularly interested in the new heterocyclic analogues of epibatidine such as triazolo- (**II**) and tetrazoloepibatidine (**III**) (Figure 1), whose chemistry and pharmacology has been scarcely developed and investigated.<sup>7</sup>

<sup>†</sup> To whom correspondence should be addressed about computational chemistry. E-mail: esoriano@arrakis.es.

(1) For some selected reviews on the chemistry and biology of epibatidine and analogues, see: (a) Daly, J. W. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 445. (b) Romanelli, M. N.; Gualteri, F. *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 393. (c) Broka, C. A. *Med. Chem. Res.* **1994**, *4*, 449.

(2) Spande, T. F.; Garraffo, H. M.; Edwards, M. W.; Yeh, H. J. C.; Pannell, L.; Daly, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3475.

(3) Holladay, M. W.; Dart, M. J.; Lynch, J. K. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 4169.

(4) Chen, Z.; Trudell, M. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1179.

(5) (a) Gómez-Sánchez, E.; Soriano, E.; Marco-Contelles, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8656. See also: (b) Bastable, J. W.; Cooper, A. J.; Dunkin, I. R.; Hobson, J. D.; Riddell, W. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1981**, 1339. (c) Kapferer, P.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 2764. (d) Casabona, D.; Jiménez, A. I.; Cativiela, C. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5056.

(6) (a) Carroll, F. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1889. (b) Seerden, J.-P. G.; Tulp, M. Th. M.; Scheeren, H. W.; Kruse, C. G. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 2103.

(7) (a) Shen, T. Y.; Harman, W. D.; Huang, D. F.; González, J. US(1998)5817679. (b) Shen, T. Y.; Harman, W. D.; Huang, D. F.; González, J. WO(1996) 9606093.

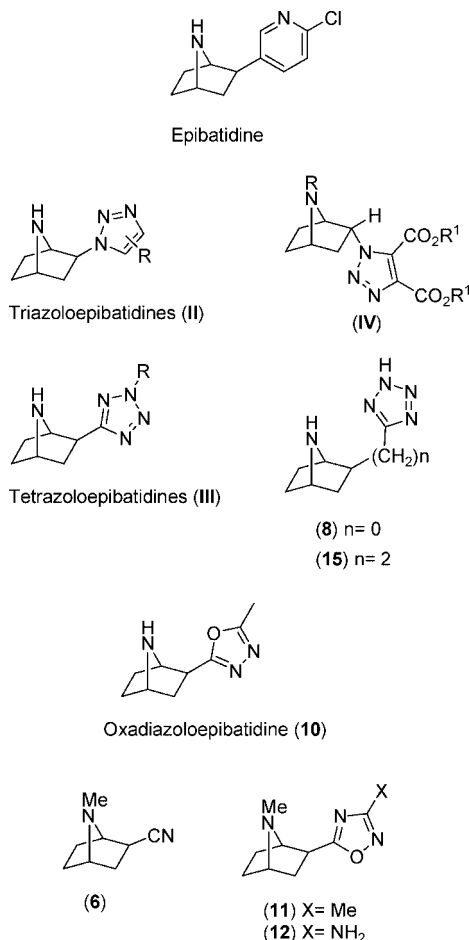
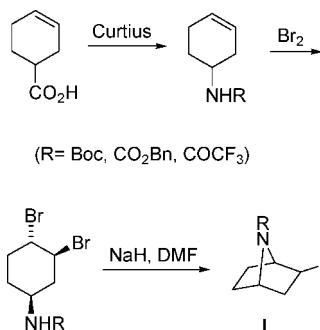


FIGURE 1

SCHEME 1



Targeting our initial efforts to the triazoloepibatidines (II) (Figure 1) and considering our precursors (I) (Scheme 1), a simple synthetic approach was devised based on simple sodium azide nucleophilic displacement of the bromine atom at C2, followed by 1,3-dipolar cycloaddition reaction with an appropriate alkyne. This route gave the azide intermediate and the expected heterocycles (IV: R = BOC, H, R<sup>1</sup> = Me) (Figure 1) in low overall yield and with the *endo* configuration at C2, the wrong orientation for biological purposes (see Supporting Information).<sup>8a</sup> The attempted epimerization of substrate IV (R = BOC, R<sup>1</sup> = Me) at C2, under conditions<sup>8b</sup> that proved useful in the epimerization of *endo*- to *exo*-epibatidine, did not afford the expected product.<sup>8c</sup> Thus, an alternative synthetic pathway was sought.

We soon realized that free radical chemistry on radical species derived from compounds I (Scheme 1) could be an

interesting option in order to achieve the synthesis of useful intermediates for our target molecules. We were particularly surprised to see that although the synthesis and reactivity of 7-norbornenyl,<sup>9</sup> norborn-5-en-2-yl,<sup>10</sup> and norborn-2-yl<sup>11</sup> radicals are well-known, the chemistry of the 7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl radical has been scarcely investigated.<sup>12,13</sup> In the 1970s Fraser and Swingle reported the chlorination of 7-trichloroacetyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane with sulfuryl chloride in the presence of benzoyl peroxide to give the *exo*-2-chloro derivative in 31% yield,<sup>12a</sup> while more recently Armstrong and co-workers have reported the low yielding Ni(COD)<sub>2</sub>-mediated intramolecular cyclization of *exo*-2-bromo-7-(toluene-4-sulfonyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane, as well as the intermolecular free radical bromodecarboxylation of Barton thiohydroxamic esters.<sup>13</sup> These facts prompted us to embark on a project to investigate the inter- and intramolecular free radical reactions of precursors I (Scheme 1).

Consequently, continuing with our interest on the synthesis of triazoloepibatidines (II, Figure 1) (see above), the free radical azidation<sup>14</sup> reaction of precursor 1 (R = COCF<sub>3</sub>) (Scheme 1) was the obvious issue for the synthesis of the key azide intermediate, but in the usual conditions and using ethanesulfonyl azide in the presence of dilauryl peroxide<sup>14a</sup> or other similar conditions,<sup>14b</sup> we were unable to obtain the desired 2-azido derivative; as a result, we stopped here our synthetic approaches to triazoloepibatidines and directed our efforts to the synthesis of the analogous tetrazoloepibatidines.

In this manuscript we will show the successful results that we have obtained in the intermolecular reactions of precursors I with *tert*-butylisocyanide and acrylonitrile, to give the key intermediates (2, 13) for the synthesis of tetrazoloepibatidines 8/15 and oxadiazoloepibatidine 10 (Figure 1). When necessary and possible we have extensively used computational chemistry (DFT analysis) to explain the observed stereoselectivities or to rationalize the proposed reaction mechanisms.

Analogously, the intramolecular reactions of suitable substituted precursors I (Scheme 1) will be described elsewhere.<sup>15</sup>

(8) (a) Gómez-Sánchez, E.; Marco-Contelles, J. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 827. (b) Leen, C.-L. K.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2965. (c) Gassman, P. G.; Schenk, W. N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 918.

(9) Underwood, G. R.; Friedman, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 27.

(10) (a) Giese, B.; Jay, K. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 298. (b) Srikrishna, A.; Viswajanani, R.; Reddy, T. J.; Vijaykumar, D.; Kumar, P. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5232. (c) Liaw, D.-J.; Huang, C.-C.; Ju, J.-Y. *J. Polym. Sci., Part A* **2006**, *44*, 3382.

(11) Boivin, J.; da Silva, E.; Ourisson, G.; Zard, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2501. (b) Takasu, K.; Mizutani, S.; Nogushi, M.; Makita, K.; Ihara, M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 391.

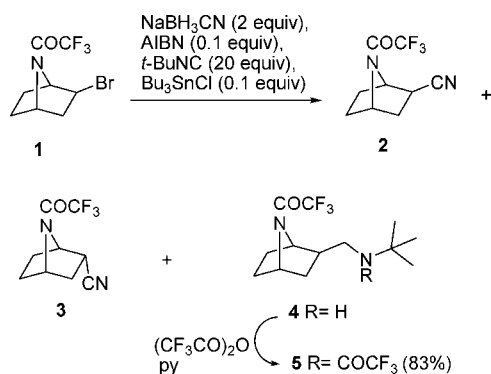
(12) (a) Fraser, R. R.; Swingle, R. B. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 2065. (b) Given the suitable spatial arrangement of the CF<sub>3</sub> moiety towards a possible intramolecular migration of a fluorine atom to the radical center, we have carried out the theoretical study of this step in order to evaluate its competitiveness in the reaction conditions. As shown by the calculations, this is an endothermic process ( $\Delta G = 5.0$  kcal mol<sup>-1</sup>) with a very high free activation energy,  $\Delta G^\ddagger$ , of 55.0 kcal mol<sup>-1</sup> (activation enthalpy,  $\Delta H^\ddagger = 53.1$  kcal mol<sup>-1</sup>). A comparison with the calculated values for the intermolecular reaction ( $\Delta G^\ddagger \approx 20$  kcal mol<sup>-1</sup>) shows that this process appears to be clearly unfavored and hardly achievable in the reaction conditions.

(13) Armstrong, A.; Bhonoah, Y.; Shanahan, S. E. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8019.

(14) (a) Ollivier, C.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6496. (b) The tested conditions included (i) ethanesulfonyl azide, AIBN and slow addition of HSnBu<sub>3</sub> in toluene under reflux, (ii) ethanesulfonyl azide, AIBN, ClSnBu<sub>3</sub>, NaBH<sub>3</sub>CN in *t*BuOH at 100 °C, and (iii) sodium azide, AIBN and ClSnBu<sub>3</sub> in toluene under reflux. In all cases the starting material was either recovered unchanged or detected by <sup>1</sup>H NMR as the major product.

(15) Reference deleted in proof.

## SCHEME 2

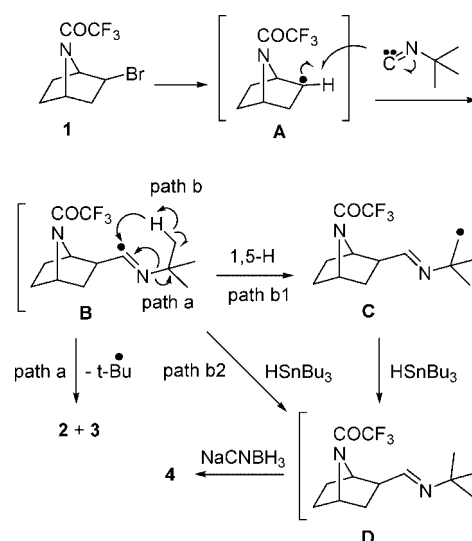


## Results and Discussion

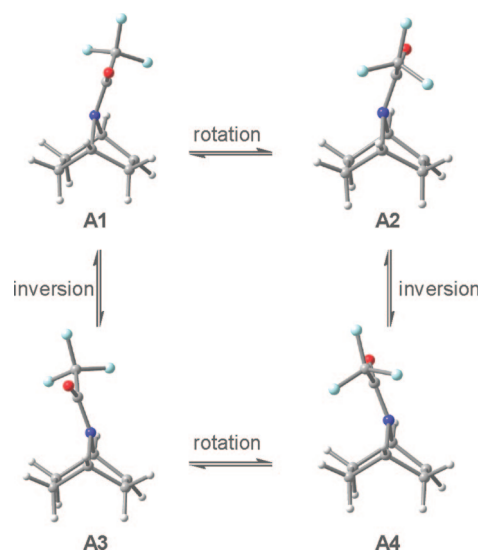
**Reaction of Compound 1 with *tert*-Butylisocyanide.** For the synthesis of the tetrazoloepibatidines (**III**, Figure 1),<sup>16</sup> we investigated the reaction of trimethylsilylazide or any other azide surrogate<sup>17</sup> with the appropriate *exo*-2-cyano derivative (**2**, Scheme 2). In order to obtain this compound, the intramolecular reaction of compound **1** with *tert*-butylisocyanide, a classic for the synthesis of nitriles from alkyl halides,<sup>18</sup> was analyzed.<sup>19</sup> After extensive investigation (see Supporting Information), experimental conditions were found for a convenient and reproducible reaction giving major *exo*-2-cyano derivative **2** in 38% yield (Scheme 2) (see Experimental Section). Unfortunately, this moderate yield is in agreement with the low yield recorded for the intermolecular free radical chlorination of a related precursor.<sup>12a</sup> An intramolecular fluorine migration has also been excluded to explain the low yields of compound **2**.<sup>12b</sup> Compound **2** was obtained accompanied with traces of minor *endo*-2-cyano isomer **3** and amine **4** (Scheme 2). The structure of *tert*-butylamine **4** has been confirmed by its analytical and spectroscopic data, as well as by reaction with trifluoroacetic anhydride to give the bis-trifluoroacetamide **5** (Scheme 2). The relative configuration at the new formed stereocenters has been easily established by  $^1\text{H}$  NMR analysis measuring the vicinal coupling constants between  $\text{H}(\text{C}1)\text{--}\text{H}(\text{C}2)$  and  $\text{H}(\text{C}2)\text{--}\text{H}(\text{C}3)$  and by comparison with the data reported in the literature for related *exo*-2-cyano-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (**6**) (Figure 1), obtained by osmium-promoted 1,3-dipolar cycloaddition between acrylonitrile and *N*-substituted pyrroles.<sup>20</sup>

The formation of major *exo*-C2 isomer **2** was expected,<sup>12a</sup> but the isolation of *exo*-C2 amine **4** has no precedent, and to the best of our knowledge this is the first time that such a product has been described in the intermolecular reaction of carbon

## SCHEME 3



## SCHEME 4



radicals with *tert*-butylisocyanide. Accordingly, we have carried out a computational analysis aimed at (a) explaining the high stereoselection of this reaction favoring *exo*-isomers and (b) giving support to the mechanistic hypothesis shown in Scheme 3 to rationalize the formation of compound **4**, besides **2** and **3**.

**Mechanism of the Reaction of Compound 1 with *tert*-butylisocyanide.** It is well-known that the amide group of bicyclic 7-azabicyclo[2.2.1]heptane is nitrogen pyramidal.<sup>21</sup> Therefore, two kind of geometrical transformations with respect to the amide bond can occur, giving rise to up to four radical conformers: (1) bond rotation around the  $\text{C}(\text{O})\text{--}\text{N}$  linkage; and (2) nitrogen inversion (Scheme 4). It could be argued that a high pyramidalization could inhibit the *exo*-attack on conformer **A1** and, to a lesser extent, on **A2** as a result of the increased steric hindrance to the incoming group.

To get insight into the influence of the amide conformation on the reactivity and selectivity of the radical, we have studied both conformational transformations.<sup>22</sup> The calculated rotational

(16) Herr, R. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3379.

(17) (a) Duncia, J. V.; Pierce, M. E.; Santela, J. B., III *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2395. (b) Wittenberger, S. J.; Donner, B. G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4139. (c) Himo, F.; Demko, Z. P.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9983. (d) Amantini, D.; Beleggia, R.; Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2896. (e) Rauter, A. P.; Padilha, M. J. *Carbohydr. Chem.* **2005**, *24*, 275. [when using this method,  $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NaN}_3$ , the reaction was incomplete and the yield of compound **7** was 12% (28%).]

(18) (a) Stork, G.; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 303. (b) Blum, D. M.; Roberts, B. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1978**, 1313.

(19) Product **2** could not be obtained by  $\text{S}_{\text{N}}2$  reaction of compound **1** with excess sodium cyanide in DMF at reflux. This is further supported by theoretical calculations, which have shown a very high  $\Delta G^\ddagger$  for the process (40.10 kcal  $\text{mol}^{-1}$ ), probably due to a deficient orbital overlap arising from steric strain. An NBO analysis has revealed that the steric hindrance for the incoming  $\text{CN}^-$  gives rise to a deficient overlap between the lone pair orbital and the  $\sigma^*_{\text{C--Br}}$  that reduces the interaction energy in the transition state.

(20) González, J.; Koontz, J. I.; Hodges, L. M.; Nilsson, K. R.; Neely, L. K.; Myers, W. H.; Sabat, M.; Harman, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3405.

(21) Ohwada, T.; Achiwa, T.; Okamoto, I.; Shudo, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 865.

(22) See Supporting Information for details.



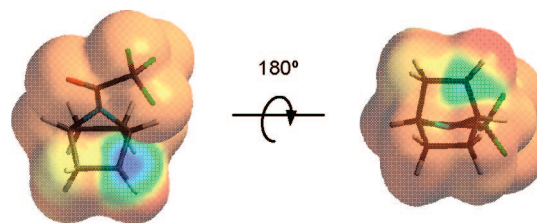
barriers were found to be moderately low ( $15 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) as compared with those of acyclic amides ( $21.37 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), while the inversion barriers were considerably smaller ( $\sim 1 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), thus suggesting that rotation is a rate-limiting process in the conformational space. The decrease in the rotational barriers for bicyclic versus acyclic amides is due to a loss of the resonance stabilization, i.e., the delocalization stabilization of the lone pair electrons of N from the nonbonding  $n_N$  orbital to the antibonding  $\pi^*_{C=O}$  orbital.<sup>23</sup> The strained bicyclo[2.2.1]heptane skeleton induces a distortion on the N environment and hence on the nonbonding orbital, which may inhibit the efficient delocalization of the lone pair.

On the basis of these results, it could be argued that the approach of *tert*-butylisocyanide to conformers **A1** and **A2** would not be so impeded by steric hindrance as one might suppose because a very fast N-inversion could take place to allow the reaction.

On other hand, in most of the carbon-centered free radicals the unpaired electron occupies an orbital that has mainly p-character (i.e., they are  $\pi$  radicals), allowing attack from two sides. However, torsional and stereoelectronic effects influence the diastereoselectivity of reactions of cyclic radicals such as **A** (Scheme 3). It has been long demonstrated by theoretical studies<sup>24</sup> that radicals are pyramidalized when substituted by alkyl groups in conformations that are asymmetric with respect to the plane of the trigonal center and the three attached substituents and that this pyramidalization is strongly dependent on conformational effects. Thus, when the bond angle formed by the substituents is strained to a value smaller than  $120^\circ$ , such as in small or highly constrained rings like norbornyl-type adducts, the pyramidalization is manifest. In radical species **A**, the substitution of the bridging methylene group with a heteroatom in the aza-derivative increases the effective electronegativity of  $C_1$  and also implies shorter bonds with  $C_1$  and  $C_4$  than in a carbocycle, which induces a further closing of the  $C_1-C_2-C_3$  bond angle and hence a distortion to a more pyramidal geometry around the radical center.<sup>25</sup>

The DFT optimized geometry of conformers **A1**–**A4** assigns a slight pyramidal character for the radical-center carbon with the  $C_2-H$  bond bent in the *endo* direction, so the two faces should no longer be equivalent and the radical intermediates would preferentially undergo an *exo*-attack, as was found experimentally for the 2-norbornyl radical.<sup>25</sup> The calculated geometric parameters (see Table 5 in Supporting Information) evidence the radical-center pyramidalization, always to the *endo*-direction, in agreement with the staggering effect proposed by Houk.<sup>26,27</sup> According to this postulate, a planar tricoordinate atom placed in an unsymmetrical environment will pyramidalize toward a staggered conformation.

In line with this, the NBO analysis indicates<sup>22</sup> that the staggering effect results in tilting of the singly occupied orbital



**FIGURE 2.** Spin density computed on the van der Waals surface for **A1**, seen from two perspectives (*exo*-face, left; *endo*-face, right). Regions with the largest spin density are colored in blue.

and pyramidalization, which improves overlap and favors hyperconjugative interactions with the bonds which lie in the same plane. Therefore, torsional effects and hyperconjugation are both reinforcing,<sup>28</sup> promoting pyramidalization to the *endo* direction.

The calculation of other electronic parameters reveals that the SOMO (single-occupied molecular orbital) on **A1**–**A4** appears mainly located over  $C_2$ , whereas the SOMO map computed on the van der Waals surface shows a preferential concentration on the *exo*-face (Chart 2 in Supporting Information). This is consistent with the spin density maps (Figure 2) which clearly show that *exo*- and *endo*-faces are nonequivalent, the spin density being larger in the *exo*-face.

To get further insights into the stereoselectivity of the 7-azanorborn-2-yl radical **A**, we optimized the eight plausible transition structures for the addition of *tert*-butylisocyanide to the four conformers **A1**–**A4** over the *exo*- and *endo*-faces. The results indicate that the amide group exerts important structural effects on the course of the reaction over the *exo*-face. Thus, conformers **A1** and **A3**, interchangeable by N inversion, yield the same adduct (**B1<sub>x</sub>** = **B3<sub>x</sub>**, see Chart 3 in Supporting Information). The transition structure for **A3** (**TS<sub>A3x</sub>**) shows N inversion, hence being the same as for **A1** (**TS<sub>A1x</sub>**). The inversion found in **TS<sub>A3x</sub>** is due to the formation of a weak H-bond between the carbonyl oxygen and a proton at *tert*-butyl moiety, which probably induces an even faster inversion and lightly stabilizes the transition structure. Once the transition structure is reached, it undergoes a spontaneous N inversion upon optimization to the subsequent intermediate to alleviate the steric interactions with the *tert*-butylisocyanide. The same relationship is also observed between conformers **A2** and **A4**, and unfavorable steric effects may be overcome by a kinetically easy N inversion on the aza-norbornyl framework.

The *endo*-counterparts lack interactions involving the amide carbonyl, so the initial N pyramidalization is kept along the reaction coordinate (see Figure 4 for the process over both faces for **A2**).

The computed results, summarized in Table 1, indicate that the reaction over the *exo*-face requires enthalpies of activation  $1.5$ – $2 \text{ kcal mol}^{-1}$  lower than over the *endo*-face both in the gas phase and in solution. Additionally, whereas the former is a slightly exothermic process, the *endo*-attack is endothermic by  $\sim 4 \text{ kcal mol}^{-1}$  for all the conformers.

(23) Otani, Y.; Nagae, O.; Naruse, Y.; Inagaki, S.; Ohno, M.; Yamaguchi, K.; Yamamoto, G.; Uchiyama, M.; Ohwada, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15191.

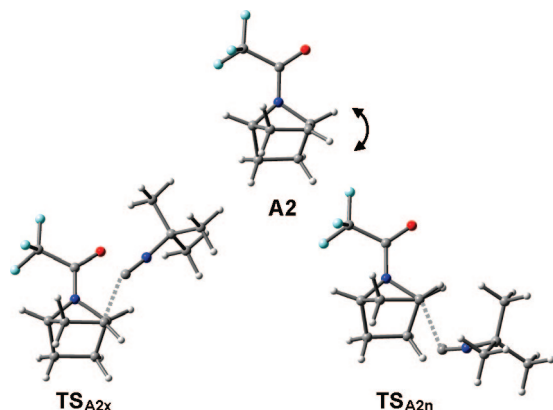
(24) (a) Pacansky, J.; Dupuis, M. *J. Chem. Phys.* **1978**, *68*, 4276. (b) Pacansky, J.; Dupuis, M. *J. Chem. Phys.* **1979**, *71*, 2095. (c) Pacansky, J.; Dupuis, M. *J. Chem. Phys.* **1980**, *73*, 1867. (d) Yoshimine, M.; Pacansky, J. *J. Chem. Phys.* **1981**, *74*, 5168. (e) Paddon-Row, M. N.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5046.

(25) Kawamura, T.; Koyama, T.; Yonezawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3220.

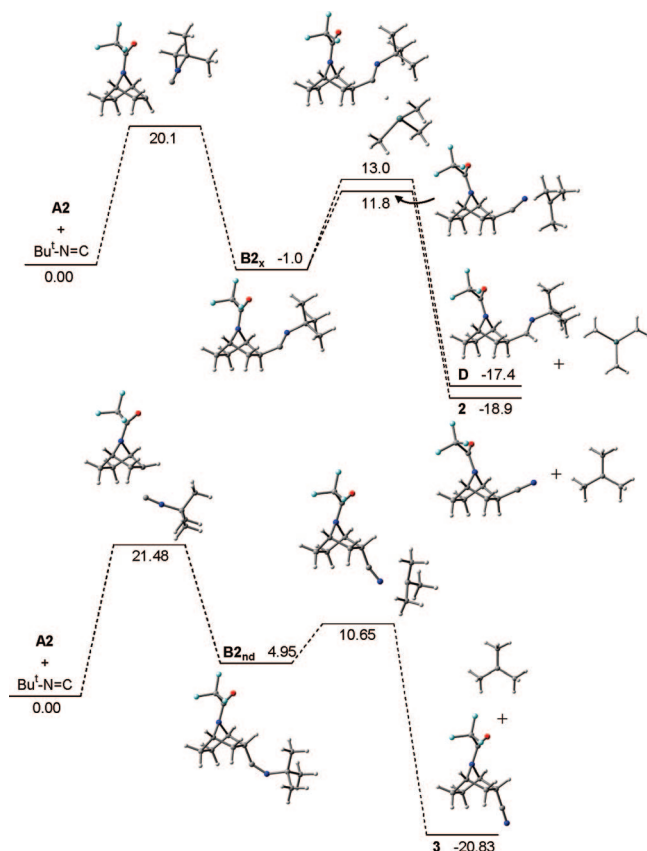
(26) (a) Rondan, N. G.; Paddon-Row, M. N.; Caramella, P.; Mareda, J.; Mueller, P. H.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4974. (b) Houk, K. N.; Rondan, N. G.; Brown, F. K.; Jorgensen, W. L.; Madura, J. D.; Spellmeyer, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5980.

(27) A pioneering work by Schleyer focused attention on the relief of torsional strain involving the bridgehead CH bond in norbornyl systems and noted the general role of the transition-state torsional interactions: Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 701. For other works on the "torsional effect", see: (a) Bartlett, P. D.; Fickes, G. N.; Haupt, F. C.; Helgeson, R. *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 177. (b) Huisgen, R.; Ooms, P. H. J.; Mingin, M.; Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3951. (c) Watson, W. H.; Galloy, J.; Bartlett, P. D.; Roof, A. A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2022.

(28) Paddon-Row, M. N.; Houk, K. N. *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 3771.



**FIGURE 3.** Staggering effect in the free-radical species **A2** (top) and in the transition structure for the *exo*- (bottom, left) and *endo*-attack (bottom, right).



**FIGURE 4.** Free-energy profile in solution (kcal mol<sup>-1</sup>) for the process over the *exo*- (top) and *endo*-face (bottom) for **A2**. For the *exo* process, the formation of **2** and the more favorable path to **D** (to amine **4**, path b2 of Scheme 3) are shown for comparison.

This step is accompanied by a minor charge transfer from the butylisocyanide to the aza-norbornyl species (0.06e),<sup>22</sup> so it is not a driving force, and the steric properties have a more pronounced effect for governing the selectivity, as predicted by Houk's model. The spin density computed reveals an evident decrease of the spin density on the bicycle in favor of the nitrile carbon and nitrogen atoms on going from the reactant species to the transition structure.<sup>22</sup> Remarkably, this effect is stronger for the *exo*-attack, thus supporting a more advanced reaction for the *exo*-attack in the transition state, consistent with the C–C forming bond length (2.198 Å for the transition structure of the *exo*- vs 2.204–2.209 Å for the *endo*-attack).

**TABLE 1.** Thermodynamic Data (kcal mol<sup>-1</sup>) in Gas Phase and in Solution (*t*-BuOH) for Reaction on *exo*- and *endo*-Faces for Conformers A1–A4

conformer	addition face	$\Delta H^\ddagger_{\text{gas}}$	$\Delta H_{\text{gas}}$	$\Delta G^\ddagger_{\text{gas}}$	$\Delta G_{\text{gas}}$	$\Delta G^\ddagger_{\text{sol}}$	$\Delta G_{\text{sol}}$
<b>A1</b>	<i>exo</i>	5.3	−19.0	16.1	−6.1	19.6	−0.9
	<i>endo</i>	7.3	−12.3	17.9	0.1	21.1	4.4
<b>A2</b>	<i>exo</i>	4.2	−18.9	16.5	−7.4	20.1	−1.0
	<i>endo</i>	7.5	−12.1	18.0	0.1	21.5	4.9
<b>A3</b>	<i>exo</i>	5.2	−19.1	16.0	−6.3	20.2	−0.3
	<i>endo</i>	7.6	−12.2	18.1	−0.2	21.8	3.8
<b>A4</b>	<i>exo</i>	4.1	−19.1	16.3	−7.5	19.7	−1.9
	<i>endo</i>	7.5	−12.0	18.1	−0.1	21.2	3.7

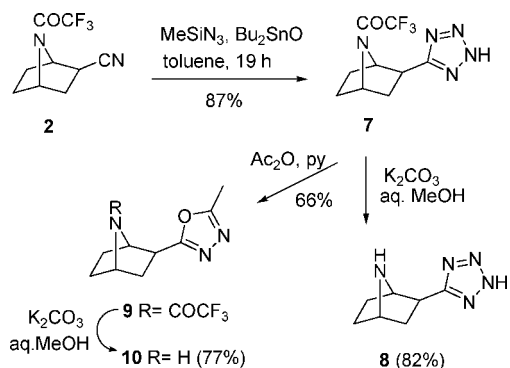
The bending of the C<sub>2</sub>–H bond in the *endo* direction results in tilting of the odd electron orbital on C<sub>2</sub> in the *exo* direction, which is supported by the electronic analysis described above. If the C<sub>2</sub>–H bond tilted toward the opposite *exo* direction, this bond would eclipse the C<sub>1</sub>–H bond at or near the transition state during the radical transfer from the *endo* side (Figure 3). In contrast, the bending of the C<sub>2</sub>–H bond in the *endo* direction releases the repulsive energy with the C<sub>1</sub>–H bond, and the forming bond is situated nearly in the ideal staggered position in the transition state.

In summary, the pyramidalization of the free-radical species **A** and the fact that the *exo*-transition state is more stable can be both rationalized on the common basis of the preference of staggered conformations of vicinal bonds and the stabilizing effects of hyperconjugation.

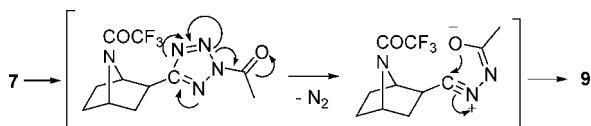
The final fragmentation and formation of the 2-substituted aza-norbornyl derivative (**2** and **3**, path *a*, Scheme 3) and the pyramidalized *tert*-butyl radical<sup>24e</sup> is strongly exothermic, whatever face is attacked, and proceeds with a moderately low energy barrier (Figure 4). The transition state for the *endo* adduct appears slightly earlier than the *exo* adduct, as suggested by the breaking bond length (1.942 and 1.987 Å), probably promoted by the unfavorable steric interactions between the *tert*-butyl group and the protons at C<sub>2</sub> and C<sub>3</sub> in the less stable *endo* intermediate **B2<sub>nd</sub>**. Two alternative pathways can be envisioned to justify the unexpected formation of amine **4** (Scheme 3): path *b1*, through an intramolecular homolytic 1,5-H shift from the intermediate **B**, followed by hydrogenation of **C** to generate the imine **D**; and *b2*, via direct hydrogenation of radical **B** to **D**. The direct transformation to **D** is an exothermic step (by −16.4 kcal mol<sup>-1</sup> from **B**), and the energy barrier to reach the transition structure (Sn–H = 1.874; C–H = 1.706 Å) is only 1.2 kcal mol<sup>-1</sup> higher than that for the fragmentation step from **B**. In contrast, the intramolecular H-transfer has been found to be an endothermic step (8.0 kcal mol<sup>-1</sup> from **B**) and takes place with a moderately high energy barrier (25.2 kcal mol<sup>-1</sup> from **B**; 24.1 kcal mol<sup>-1</sup> from the reactant structures). Clearly, these results suggest that the kinetic and thermodynamic preferred route to the formation of amine **4** proceeds through a direct reduction of **B** to **D** (path *b2*, Scheme 3). The high viscosity of *t*-BuOH may also partially account for the competitiveness of the formation of **4** versus the thermodynamically and slightly kinetically preferred fragmentation to yield nitrile **2**.

**Synthesis of Tetrazoloepibatidine **8** and Oxadiazoloepibatidine **10**.** With compound **2** in hands, we next addressed the synthesis of tetrazole **8**. Several methods were assayed<sup>17a–d</sup> with variable results,<sup>17e</sup> the best one being that reported by Wittenberger and Donner<sup>17b</sup> using trimethylsilyl azide and dibutyltin oxide, which afforded compound **7** in 87% yield

SCHEME 5



SCHEME 6



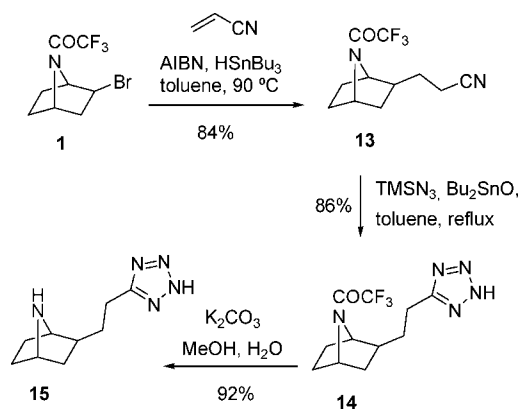
(Scheme 5). Basic hydrolysis under standard conditions removed the trifluoroacetyl group giving free tetrazole **8** in 82% yield (Scheme 5).

To prepare the *N*-acetyl derivative of tetrazole **7**, we treated this compound with acetic anhydride. However, instead of the *N*-acetyl derivative,<sup>29</sup> we isolated a new product whose analytical and spectroscopic data were in good agreement with the *exo*-C2 substituted 5-methyl-1,3,4-oxadiazole derivative **9** (Scheme 5). Similarly and as above, basic hydrolysis provided the free C2-substituted oxadiazole **10** in 77% yield (Scheme 4). In fact, this is the usual reactivity that one can expect during the acetylation of 2*H*-tetrazoles according to previous reports (Scheme 6).<sup>30</sup> It is interesting to note that related 1,2,4-oxadiazoles (**11**, **12**) (Figure 1) have been reported as muscarinic analgesics derived from epibatidine.<sup>31</sup>

**Reaction of Compound 1 with Acrylonitrile.** The moderate success observed in the intermolecular free radical reaction of precursor **1** with *tert*-butylisocyanide prompted us to analyze a similar reaction with a more powerful radical acceptor like acrylonitrile. In addition, a homologated nitrile such as **13** (Scheme 7) could be very useful in order to compare its biological profile with tetrazole **8** (Scheme 5) and accordingly establish a useful biological SAR.

Intermolecular free radical reaction of compound **1** with acrylonitrile, under the usual experimental conditions,<sup>32</sup> afforded the expected *exo*-C2 substituted diastereomer **13** in 38% yield. Fortunately, when changing the concentration of the reactive solution from 0.02 to 0.4 M, an excellent yield of the expected product **13** (87%) was obtained. Finally, a similar synthetic sequence as described for compound **10** (Scheme 5), gave tetrazole **15** via *N*-trifluoroacetamide **14** (Scheme 7) in good overall yield.<sup>33</sup>

SCHEME 7



## Conclusions

To sum up, in this work we have reported the synthesis and reactivity of the 7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl radical, investigating its intermolecular reactions with radical acceptors such as *tert*-butylisocyanide and acrylonitrile. Based on the readily available radical precursor **1**, we observed that the efficiency of the radical reaction depends on the type of the radical acceptor, the best process being the Michael reaction with acrylonitrile, although we were unable to manage the free radical azidation or allylation reactions. The reaction with *tert*-butylisocyanide gave the expected *exo*-2-cyano derivative **2** (Scheme 1). In all of these transformations major or single *exo*- isomers were detected, conveniently isolated, and characterized. Overall and from the chemical point of view, a new and convenient synthetic approach has been developed for the synthesis of *exo*-2-(cyano)alkyl substituted 7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives, a series of compounds of interest for the synthesis and biological evaluation of heterocyclic analogues of epibatidine. As a result, we have described here the synthesis of suitable intermediates (**2**, **7**, **13**, **14**, and **9**) for the preparation of new epibatidine heterocyclic analogues such as the tetrazoloepibatidines (**8/15**) and the oxadiazoloepibatidine (**10**).

A theoretical DFT-based study has been carried out to account for the stereochemical outcome of these reactions. The results show a slight pyramidalization ( $16\text{--}20^\circ$ ) of the odd electron orbital to the *endo* direction in the radical intermediate **A**, promoted by torsional and hyperconjugation effects. This pyramidalization induces a kinetically favored attack over the *exo*- rather than the *endo*-face, as the computed energy barriers reveal, giving rise to the high stereoselection found for these transformations.

## Experimental Section

**General Methods.** Melting points were determined on a Kofler-type microscope and are uncorrected.  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded at room temperature in  $\text{CDCl}_3$ , at 300, 400 or 500 MHz and at 75, 100 or 125 MHz, respectively, using solvent peaks ( $\text{CDCl}_3$ : 7.27 (*D*), 77.2 (*C*) ppm;  $\text{D}_2\text{O}$  4.60 ppm) as internal reference. The assignment of chemical shifts is based on standard NMR experiments ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}\text{--}^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}\text{--}^{13}\text{C}$  HSQC, HMBC). In the NMR spectra values with (\*) can be interchanged. Duplicated signals indicate the presence of invertomers; values with (') or (•) show the invertomers, when distinguishable. GC-MS analyses were carried out using a Hewlett-Packard 6890 gas chromatograph coupled to a 5971 quadrupole mass detector operating in electronic impact (EI) mode at 70 eV (both from Hewlett-Packard, Palo Alto, CA, USA). A 25 m  $\times$  0.25 mm i.d.  $\times$

(29) Rajasekaran, A.; Thampi, P. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1359.

(30) Shaban, M. A. E.; Nasr, A. Z. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1997**, *68*, 333.

(31) (a) Ellis, J. L.; Harman, D.; González, J.; Spera, M. L.; Liu, R.; Shen, T. Y.; Wypij, D. M.; Zuo, F. J. *Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, *288*, 1143. (b) Duttaroy, A.; Gomez, J.; Gan, J.-W.; Siddiqui, N.; Basile, A. S.; Harman, W. D.; Smith, P. L.; Felder, C. C.; Levey, A. I.; Wess, J. *Mol. Pharmacol.* **2002**, *62*, 1084.

(32) Giese, B.; González-Gómez, J. A.; Witzel, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 69.



0.25 mm film thickness fused silica column coated with SPB-1 (cross-linked methyl silicone) from Supelco (Bellefonte, PA, USA) was used. Mass spectra were recorded on a GC/MS spectrometer with an API-ES ionization source. Elemental analyses were performed at CQO (CSIC, Spain). TLC was performed on silica F254 and detection by UV light at 254 nm or by charring with ninhydrin,isaldehyde, or phosphomolybdic-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> dyeing reagents. Where anhydrous solvents were needed, they were purified following the usual procedures. In particular, anh. DMF was critical for the outcome of the cyclization reaction and was either distilled at reduced pressure, bought from Aldrich or purified through a *Pure solv* PS-400-3-MD model. Column chromatography was performed on silica gel 60 (230 mesh).

**Reaction of Compound 1 with *tert*-Butylisocyanide.** To a solution of bromide **1** (270 mg, 0.99 mmol) in dry *t*-BuOH (27 mL, 0.037 M) at 40 °C, under argon, were successively added *tert*-butylisocyanide (2.29 mL, 20 equiv), AIBN (16.3 mg, 0.1 equiv), and Bu<sub>3</sub>SnCl (0.03 mL, 0.1 equiv). NaBH<sub>3</sub>CN was then added in six equal portions, one every 30 min (total: 131 mg, 2 equiv). After the first addition, the reaction mixture was refluxed. After 24 h the mixture was allowed to reach room temperature and workup was performed. After addition of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and a 3% aqueous solution of NH<sub>3</sub>, the mixture was vigorously stirred. Then brine was added, and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (×4). The organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and the solvent was evaporated. The resulting residue was dissolved in ethyl ether, and then an I<sub>2</sub>/ether solution was added, until the yellow color was permanent. The solution was thoroughly washed with a saturated aqueous solution of KF, the organic phase was dried, and the solvent was evaporated. The residue was taken up in acetonitrile and washed with small volumes of hexane (×3). The resulting crude was submitted to gradient column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 3:10: 0.3 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>), affording *exo*-nitrile **2** (77.7 mg, 36%), *endo*-nitrile **3** (3.6 mg, 2%), and amine **4** (19.6 mg, 7%).

***exo*-2-Cyano-7-(2,2,2-trifluoroacetyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (2).** oil; IR (KBr)  $\nu$  2962, 2242, 1694, 1463, 1244, 1192, 1138 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  5.04 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H1), 4.90 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H, H4), 4.76 (s, 1H, H1'), 4.66 (s, 1H, H4'), 2.83 (dd, *J* = 4.9, 8.9 Hz, 1H, H2), 2.77 (dd, *J* = 4.8, 9.0 Hz, 1H, H2'), 2.30–1.82 (m, 8H, H5<sub>exo</sub>, H6<sub>exo</sub>, 2H3, both invertomers), 1.74–1.50 (m, 4H, H5<sub>endo</sub>, H6<sub>endo</sub>, both invertomers); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  152.9 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 38.3 Hz, NCOCF<sub>3</sub>), 120.0, 119.7 (C'N, both invertomers), 116.1 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 288.0 Hz, NCOCF<sub>3</sub>), 60.0 (C1), 58.3 (C1'), 56.4 (C4), 54.4 (C4'), 37.1 (C3), 35.1 (C3'), 32.9 (C2), 31.1 (C2'), 29.6 (C5\*, both invertomers), 27.5 (C6\*), 27.4 (C6\*'); MS (ES) *m/z* [M + 1]<sup>+</sup> 219.1, [M + 23]<sup>+</sup> 241.1. Anal. Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: C, 49.55; H, 4.16; N, 12.84. Found: C, 49.41; H, 4.40; N, 12.59.

***endo*-2-Cyano-7-(2,2,2-trifluoroacetyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (3).** oil; IR (KBr)  $\nu$  2966, 2244, 1699, 1461, 1230, 1188, 1158 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  4.95 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H, H1), 4.85 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, H4), 4.70 (s, 1H, H1'), 4.61 (s, 1H, H4'), 3.09–2.99 (m, 2H, H2), 2.43–2.17 (m, 4H, H3A, H5A), 2.10–1.69 (m, 8H, H3B, H5B, 2H6); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  153.5 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 38.4 Hz, NCOCF<sub>3</sub>), 153.1 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 38.4 Hz, NCOCF<sub>3</sub>), 119.4, 119.2 (C'N), 116.2 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 288.3 Hz, NCOCF<sub>3</sub>), 58.2 (br, C1), 57.5 (br s, with multiplicity, C4), 56.6 (C1'), 55.5 (C4'), 36.7 (C3\*), 34.6 (C3\*), 31.6 (C2), 30.4 (C5\*), 29.7 (C2'), 28.3 (C5\*), 26.8 (C6\*), 24.6 (C6\*'); MS (EI) *m/z* [M + 39]<sup>+</sup> 257. Anal. Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: C, 49.55; H, 4.16; N, 12.84. Found: C, 49.22; H, 4.40; N, 12.61.

**2-*tert*-Butylaminomethyl-7-(2,2,2-trifluoroacetyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (4).** oil; IR (film)  $\nu$  3327, 2965, 1694, 1463, 1362, 1195, 1146 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  4.68 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H, H4), 4.58 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H1), 4.44 (s, 1H, H4'), 4.39 (s, 1H, H1'), 2.38–2.24 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 1.93–1.77 (m, 3H, H5<sub>exo</sub>, H6<sub>exo</sub>, H2), 1.77–1.65 (m, 1H, H3<sub>endo</sub>), 1.63–1.45 (m, 2H, H5<sub>endo</sub>, H6<sub>endo</sub>), 1.44–1.36 (m, 1H, H3<sub>endo</sub>), 1.33–1.25 (m, 1H, H3'<sub>endo</sub>), 1.04 (s, 9H, *t*-Bu); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  153.2, 153.1

(2xq, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 37.1 Hz, NCOCF<sub>3</sub>, smaller signals of each quadruplet hidden by noise), 116.7, 116.6 (2xq, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 288.2 Hz, NCOCF<sub>3</sub>), 60.0 (C1), 57.8 (C1'), 57.4 (C4), 55.1 (C4'), 50.4, 50.3 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 46.6 (CH<sub>2</sub>N), 45.0 (C2), 43.5 (C2'), 36.2 (C3), 34.5 (C3'), 30.1 (C5\*), 29.1, 29.0 [2x (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 28.1 (C6\*), 27.9 (C6\*'); MS (ES) *m/z* [M + 1]<sup>+</sup> 279.0, [M + 23]<sup>+</sup> 301.0. Anal. Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: C, 56.10; H, 7.61; N, 10.07. Found: C, 55.98; H, 7.45; N, 9.96.

***N*-(*tert*-Butyl)-2,2,2-trifluoro-*N*-[7-(2,2,2-trifluoroacetyl)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]methylacetamide (5).** Amine **4** (30 mg, 0.11 mmol) was treated with trifluoroacetic acid anhydride (2 mL, 14.4 mmol) and pyridine (2 mL) for 24 h at room temperature. Then the solvents were evaporated under reduced pressure and coevaporated with toluene. The resulting crude was purified through column chromatography (100:3:0.5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub>) to yield compound **5** (34 mg, 83%) as a yellow solid; mp 111–113 °C; IR (KBr)  $\nu$  2968, 1687, 1470, 1191, 1147 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  4.81–4.75 (m, 1H, H1), 4.54 (s, 1H, H4), 4.51 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H1'), 4.23–4.18 (br s, 1H, H4'), 3.64 (dd, *J* = 5.1, 15.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N, minor invertomer), 3.54 (dd, *J* = 6.6, 15.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N, major invertomer), 3.23 (dd, *J* = 10.4, 15.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N, minor invertomer), 3.17 (dd, *J* = 8.5, 15.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N, major invertomer), 2.32–2.16 (m, 2H, 1.97–1.81 (m, 2H5\*), 1.77–1.66 (m, H3B), 1.66–1.52 (m, H2), 1.48, 1.46 (2s, 9H, *t*-Bu); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  158.0, 153.8 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 37.3 Hz, NCOCF<sub>3</sub>), 116.5 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 288.1 Hz, NCOCF<sub>3</sub>), 60.6 (C1), 59.6, 59.5 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 57.9, 57.4 (C4), 55.3 (C1'), 47.6 (q, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3.0 Hz, CH<sub>2</sub>N), 47.5 [br s, (CH<sub>2</sub>N)], 45.1, 43.7 (C2), 34.9, 32.6 (C3), 30.3, 30.2 (C5\*), 28.3 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 28.2, 28.1 (C6\*); MS (ES) *m/z* [M – 55]<sup>+</sup> 319.0, [M + 1]<sup>+</sup> 375.2, [M + 23]<sup>+</sup> 397.0. Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 48.13; H, 5.39; N, 7.48. Found: C, 48.30; H, 5.15; N, 7.41.

**2-(2H-Tetrazol-5-yl)-7-(trifluoroacetyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (7).** To a solution of nitrile **2** (34.3 mg, 0.16 mmol) in dry toluene (0.6 mL, 0.26 M), under argon, were added TMSN<sub>3</sub> (0.05 mL, 0.36 mmol, 2.3 equiv) and Bu<sub>3</sub>SnO (25 mg, 0.098 mmol, 0.63 equiv). The tube was sealed, and the mixture was heated for 19 h at 120 °C and cooled to room temperature. The solvent was removed, AcOEt was added and washed with an aqueous NaHCO<sub>3</sub> 10% solution (×2). The aqueous layer was acidified to pH 2 with an aqueous HCl 5% solution and extracted with AcOEt (×3). The organic phase was dried with MgSO<sub>4</sub>. The crude was submitted to column chromatography (10% → 20% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) to give tetrazole **7** (35.6 mg, 87%); oil; IR (film)  $\nu$  3416, 2963, 1693, 1471, 1247, 1194, 1155 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.47 (br s, 1H, NH), 5.06–4.98 (m, H1, major invertomer), 4.97–4.89 (m, H4, minor invertomer), 4.74 (br s, H4, major invertomer), 4.59 (br s ancho, H1, minor invertomer), 3.76 (dd, *J* = 4.4, 8.8 Hz, 1H, H2, minor invertomer), 3.63 (dd, *J* = 5.1, 8.2 Hz, 1H, H2, major invertomer), 2.50–2.14 (m, 2H, 2 × H3), 2.14–1.66 (m, 4H, 2 × H5, 2 × H6); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  159.9, 159.6 (C5'), 153.4 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 37.4 Hz, NCOCF<sub>3</sub>, major invertomer), 153.3 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 37.9 Hz, NCOCF<sub>3</sub>, minor invertomer), 116.4 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 287.4 Hz, NCOCF<sub>3</sub>, major invertomer), 116.2 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 287.8 Hz, NCOCF<sub>3</sub>, minor invertomer), 62.6 (C1, minor invertomer), 59.8 (C1, major invertomer), 57.8 (C4, minor invertomer), 55.6 (C4, major invertomer), 39.1 (C2, minor invertomer), 37.8 (C3, minor invertomer), 37.3 (C2, major invertomer), 35.0 (C3, major invertomer), 29.8 (C5\*, minor invertomer), 29.6 (C5\*, major invertomer), 27.9 (C6\*, minor invertomer), 27.8 (C6\*, major invertomer); MS (ES) *m/z* [M + 1]<sup>+</sup> 262.0, [M + 23]<sup>+</sup> 284.0, [2M + 23]<sup>+</sup> 545.0. Anal. Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O: C, 41.38; H, 3.86; N, 26.81. Found: C, 41.11; H, 3.75; N, 26.70.

**2-(2H-Tetrazol-5-yl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (8).** To a solution of tetrazole **7** (13.7 mg, 0.05 mmol) in a mixture of methanol (1 mL) and water (0.5 mL) was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (36.6 mg, 0.26 mmol, 5 equiv), and the mixture was stirred at room temperature for 24 h. The solvents were removed, and the residue was purified by column chromatography (30% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) affording tetrazole **8** (7.1

mg, 82%) as a white solid: mp 290 °C (dec); IR (KBr)  $\nu$  3430, 3134, 2961, 2498, 1635, 1472, 1388  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  4.92 (s, 2H,  $2 \times \text{NH}$ ), 4.42 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H, H1), 4.27 (t,  $J = 4.2$  Hz, 1H, H4), 3.52 (dd,  $J = 5.0, 9.3$  Hz, 1H, H2), 2.36 (dd,  $J = 9.3, 13.3$  Hz, 1H,  $\text{H3}_{\text{endo}}$ ), 2.22 (dm,  $J = 13.3$  Hz, 1H,  $\text{H3}_{\text{exo}}$ ), 2.18–1.79 (m, 4H,  $2 \times \text{H5}$ ,  $2 \times \text{H6}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz)  $\delta$  164.6 ( $\text{C5}'$ ), 64.5 ( $\text{C1}$ ), 60.0 ( $\text{C4}$ ), 38.6 ( $\text{C2}$ ), 36.8 ( $\text{C3}$ ), 27.8, 27.6 ( $\text{C5}$ ,  $\text{C6}$ ); EM (ES)  $m/z$   $[\text{M} + 1]^+$  166.1,  $[\text{M} + 23]^+$  188.1. HRMS calcd for  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_5$  166.1087 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ), found 166.1077 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

**2-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-7-(trifluoroacetyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (9).** A solution of tetrazole **7** (30 mg, 0.11 mmol) in acetic anhydride (0.4 mL, 4.23 mmol, 37.0 equiv) was heated at 135 °C for 1 h. Then water was added, and the solvents were removed. The residue was purified by column chromatography, to give oxadiazole **9** (20.7 mg, 66%); oil; IR (film)  $\nu$  2964, 1697, 1595, 1568, 1461, 1249, 1192, 1145  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  4.93 (s, 1H, 2 invertomers,  $\text{H1}^*$ ,  $\text{H4}^*$ ), 4.68 (s, 1H, 2 invertomers,  $\text{H1}^{**}$ ,  $\text{H4}^{**}$ ), 3.31 (dd,  $J = 4.8, 8.9$  Hz, 1H, H2), 3.24 (dd,  $J = 4.6, 9.0$  Hz, 1H,  $\text{H2}^*$ ), 2.50, 2.49 (2s, 3H, 2 invertomers,  $\text{CH}_3$ ), 2.55–2.37 (m, 1H,  $\text{H3}_{\text{exo}}$ ), 2.17–1.89 (m, 3H,  $\text{H3}_{\text{endo}}$ ,  $\text{H5}_{\text{exo}}$ ,  $\text{H6}_{\text{exo}}$ ), 1.87–1.63 (m, 2H,  $\text{H5}_{\text{endo}}$ ,  $\text{H6}_{\text{endo}}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  166.9, 166.8 ( $\text{C2}'$ ), 164.6, 164.5 ( $\text{C5}'$ ), 153.1 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 37.6$  Hz,  $\text{NCOCF}_3$ ), 152.9 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 37.5$  Hz,  $\text{NCOCF}_3$ ), 116.4 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 288.0$  Hz,  $\text{NCOCF}_3$ ), 116.2 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 288.2$  Hz,  $\text{NCOCF}_3$ ), 60.8 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 2.6$  Hz,  $\text{C1}^{**}$ ), 58.8 ( $\text{C1}^*$ ), 57.0 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 2.8$  Hz,  $\text{C4}^{**}$ ), 55.0 ( $\text{C4}^*$ ), 40.3, 38.6 ( $\text{C2}$ ), 35.7, 33.9 ( $\text{C3}$ ), 30.2, 30.1 ( $\text{C5}^*$ ), 27.9 ( $\text{C6}^*$ ), 11.2, 11.0 ( $\text{CH}_3$ ); MS (ES)  $m/z$   $[\text{M} + 1]^+$  276.2,  $[\text{M} + 23]^+$  298.3,  $[\text{M} + 23]^+$  573.5. Anal. Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ : C, 48.00; H, 4.39; N, 15.27. Found: C, 48.04; H, 4.81; N, 15.38.

**2-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (10).** To a solution of trifluoroacetamide **9** (6 mg, 0.02 mmol) in a mixture of water (0.1 mL) and methanol (0.25 mL, 0.062 M) was added  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (15.5 mg, 0.112 mmol, 5.1 equiv), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 15 h. The solvents were evaporated, and the residue was purified by column chromatography (5%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) to give compound **10** (3 mg, 77%); oil;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  3.91–3.85 (m, 2H, H1, H4), 3.13 (dd,  $J = 4.9, 8.8$  Hz, 1H, H2), 2.51 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.50 (br s, 1H, NH), 2.08 (dm,  $J = 12.5$  Hz, 1H,  $\text{H3}_{\text{exo}}$ ), 1.96 (dd,  $J = 8.8, 12.5$  Hz, 1H,  $\text{H3}_{\text{endo}}$ ), 1.86–1.71 (m, 2H,  $\text{H5}_{\text{exo}}$ ,  $\text{H6}_{\text{exo}}$ ), 1.55–1.39 (m, 2H,  $\text{H5}_{\text{endo}}$ ,  $\text{H6}_{\text{endo}}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  169.4, 164.1 ( $\text{C2}'$ ,  $\text{C5}'$ ), 61.1, 56.5 ( $\text{C1}$ ,  $\text{C4}$ ), 39.9 ( $\text{C2}$ ), 36.9 ( $\text{C3}$ ), 29.3, 28.9 ( $\text{C5}$ ,  $\text{C6}$ ), 11.2 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$  180.1131 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ), found 180.1125 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

**3-{7-(2,2,2-Trifluoroacetyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl}propanenitrile (13).** To a solution of bromide **1** (112 mg, 0.41 mmol) in dry toluene (1 mL, 0.4 M), under argon and at room temperature, AIBN (5 mg) and acrylonitrile (0.14 mL, 2.12 mmol, 5 equiv) were added; then, argon was bubbled for 15 min to deoxygenate the mixture. A mixture of  $\text{HSnBu}_3$  (0.13 mL, 0.47 mmol, 1.1 equiv), and AIBN (10 mg) in dry, deoxygenated toluene (0.7 mL) was added slowly for 2 h at 90 °C (bath temperature). After the addition, the reaction was heated at 90 °C for 22 h. Then, the mixture was cooled at room temperature, the solvent was evaporated, and the residue was dissolved in ethyl ether, treated with a solution of iodine in ether until permanent color, and washed with a saturated aqueous KF solution. The organic phase was dried with  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and the solvent was removed. The crude mixture was submitted to flash chromatography (0.25%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) to give cyanide **13** (84% as measured by GC/MS); oil; IR (film)  $\nu$  2956, 2247, 1691, 1468, 1195, 1146  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4.77 (t,  $J = 4.7$  Hz,  $\text{H1}^*$ , major invertomer), 4.56–4.51 (m,  $\text{H1}^*$ , minor invertomer,  $\text{H4}^*$ , major invertomer), 4.27–4.22 (m,  $\text{H4}^*$ , minor invertomer), 2.48–2.30 (m, 2H,  $2 \times \text{H2}'$ ), 2.12–2.00 (m, 1H, H2), 1.98–1.33 (m, 8H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  153.5 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 37.3$   $\text{NCOCF}_3$ ), 119.1 (CN, major invertomer), 119.0 (CN, minor invertomer), 116.6 (q,  $^1J_{\text{C-F}}$

$= 288.2$  Hz,  $\text{NCOCF}_3$ , major invertomer), 116.5 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 288.3$  Hz,  $\text{NCOCF}_3$ , minor invertomer), 60.9 (q,  $^4J_{\text{C-F}} = 2.4$  Hz,  $\text{C1}^*$ , minor invertomer), 58.5 ( $\text{C1}^*$ , minor invertomer), 57.6 (q,  $^4J_{\text{C-F}} = 2.6$  Hz,  $\text{C4}^*$ , major invertomer), 55.3 ( $\text{C4}^*$ , major invertomer), 42.3, 40.9 ( $\text{C2}$ ), 37.8, 35.8, 30.4, 30.2, 30.1, 30.0, 28.0, 27.9, 15.4 ( $\text{C2}'$ , major invertomer), 15.2 ( $\text{C2}'$ , minor invertomer); MS (ES)  $m/z$   $[\text{M} + 1]^+$  247.0,  $[\text{M} + 23]^+$  269.0. Anal. Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ : C, 53.66; H, 5.32; N, 11.38. Found: C, 53.45; H, 5.21; N, 11.36.

**2-[2-(2H-Tetrazol-5-yl)ethyl]-7-(trifluoroacetyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (14).** To a solution of cyanide **13** (36.1 mg, 0.147 mmol) in dry toluene (0.5 mL, 0.29 M), under argon,  $\text{TMSN}_3$  (0.04 mL, 0.293 mmol, 2.0 equiv) and  $\text{Bu}_2\text{SnO}$  (19.2 mg, 0.076 mmol, 0.51 equiv) were added. The mixture was heated at 120 °C for 23 h in a sealed tube. Then, the solvent was evaporated, the residue was dissolved in  $\text{AcOEt}$ , washed with 10% aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution ( $\times 2$ ), the aqueous extract was treated with 5% aqueous  $\text{HCl}$  solution until pH 2, and the mixture was extracted with  $\text{AcOEt}$  ( $\times 3$ ). The organic phase was dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated. The residue was submitted to chromatography (6%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) to give compound **14** (36.5 mg, 86%); oil;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4.74 (d,  $J = 4.6$  Hz,  $\text{H1}^*$ , minor invertomer), 4.58–4.51 (m,  $\text{H1}^*$ ,  $\text{H4}^*$ , major invertomer), 4.30–4.26 (m,  $\text{H4}^*$ , minor invertomer), 3.13–3.02 (m, 2H,  $2 \times \text{H2}'$ ), 2.03–1.39 (m, 10H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  156.1 (br,  $\text{C5}''$ ), 153.5 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 37.5$  Hz,  $\text{NCOCF}_3$ , major invertomer), 153.1 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 37.1$  Hz,  $\text{NCOCF}_3$ , minor invertomer), 116.6 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 287.5$  Hz,  $\text{NCOCF}_3$ , major invertomer), 116.5 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 287.9$  Hz,  $\text{NCOCF}_3$ , minor invertomer), 61.6 ( $\text{C1}^*$ , minor invertomer), 59.1 ( $\text{C1}^*$ , major invertomer), 58.1 ( $\text{C4}^*$ , minor invertomer), 55.8 ( $\text{C4}^*$ , major invertomer), 42.6 ( $\text{C2}$ , minor invertomer), 41.4 ( $\text{C2}$ , major invertomer), 37.9 ( $\text{C3}^*$ , major invertomer), 35.8 ( $\text{C3}^*$ , minor invertomer), 33.0 ( $\text{C5}^*$ , major invertomer), 32.7 ( $\text{C5}^*$ , minor invertomer), 30.0 ( $\text{C6}^*$ , minor invertomer), 29.8 ( $\text{C6}^*$ , major invertomer), 27.9 ( $\text{C1}^{**}$ , minor invertomer), 27.8 ( $\text{C1}^{**}$ , major invertomer), 21.5 ( $\text{C2}'$ , major invertomer), 21.1 ( $\text{C2}'$ , minor invertomer). HRMS calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$  290.1223 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ), found 290.1225 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

**2-[2-(2H-Tetrazol-5-yl)ethyl]-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (15).** To a solution of tetrazole **14** (15.3 mg, 0.053 mmol) in methanol: water (5:2, 0.85 mL, 0.062 M),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (38.1 mg, 0.276 mmol, 5.2 equiv) was added, and the mixture was stirred for 16 h at room temperature; then, the solvents were removed, and the residue was submitted to chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 25%) to afford compound **15** (9.4 mg, 92%) as a white solid: mp 240 °C (dec.);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  4.09 (t,  $J = 4.3$  Hz, 1H, H4), 3.86 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H, H1), 2.77 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $2 \times \text{H2}'$ ), 1.97–1.75 (m, 5H,  $\text{H1}'$ , H2,  $\text{H3}_{\text{endo}}$ ,  $\text{H5}_{\text{exo}}$ ,  $\text{H6}_{\text{exo}}$ ), 1.67–1.54 (m, 3H,  $\text{H1}'$ ,  $\text{H5}_{\text{endo}}$ ,  $\text{H6}_{\text{endo}}$ ), 1.50–1.45 (m, 1H,  $\text{H3}_{\text{exo}}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz)  $\delta$  162.4, 62.7 ( $\text{C1}$ ), 60.2 ( $\text{C4}$ ), 40.2 ( $\text{C2}$ ), 36.4 ( $\text{C3}$ ), 34.6 ( $\text{C1}'$ ), 28.3, 27.1 ( $\text{C5}$ ,  $\text{C6}$ ), 23.8 ( $\text{C2}'$ ); HRMS calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_5$  194.1400 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ), found 194.1401 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

**Computational Methods.** The calculations have been performed with Gaussian03 suite of programs.<sup>35</sup> The geometries have been fully optimized at DFT level by means of the B3LYP hybrid functional.<sup>36</sup> The standard 6-31G(d) basis set has been applied for all the atoms except Sn. Sn atom has been described by LANL2DZ basis set,<sup>37</sup> where the innermost electrons are replaced by a relativistic ECP. To get reliable energy values, single-point-energy calculations have been carried out with the extended 6-311G(2d,p) basis set on the optimized structures. Zero-point energies (ZPEs) and thermal contributions to thermodynamic functions and activa-

(33) We have also investigated the free radical allylation<sup>34</sup> of bromide **1**, a reaction that provided the expected 1-(2-allyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-2,2,2-trifluoroethanone (**16**) in an incomplete and low yielding reaction (see Supporting Information Available).

(34) Keck, G. E.; Yates, J. B. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 359.

(35) *Gaussian 03, Revision B.03*; Frisch, M. J. et al. Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2003.



tion parameters were computed at the same level on the optimized structures, and harmonic frequencies by using the rigid rotor/harmonic oscillator approximation and the standard expressions for an ideal gas in the canonical ensemble at 298.15 K and 1 atm. The transition states were verified to have only one imaginary frequency and hence correspond to a first-order saddle point on the potential energy surface.

In some cases, the whole step path was traced by using the intrinsic reaction coordinate (IRC) at the optimization level. The IRC calculation started from the optimized transition structure and followed the reaction path in both directions, toward the two minima it connects.

Solvent effects have been taken into account by the self-consistent reaction field (SCRF) method using the so-called conductor polarizable continuum model (CPCM)<sup>38</sup> as implemented in Gaussian03, in which the solvent is represented by an infinite dielectric medium characterized by the relative dielectric constant of the bulk. A relative permittivity of 10.9 was assumed to simulate *tert*-butanol as solvent.

The natural bond orbital (NBO) analyses<sup>39</sup> have been performed by the module NBO v.3.1 implemented in Gaussian03 to evaluate the NPA charges and hyperconjugation effects.

**Acknowledgment.** E.G.S. is an I3P-CSIC fellow. J.M.C. thanks MEC (Spain) for a grant (SAF2006-08764-C02-01), Comunidad de Madrid (S/SAL-0275-2006), Instituto de Salud Carlos III [RED RENEVAS (RD06/0026/1002)].

**Supporting Information Available:** NMR spectra for all new compounds, experimental methods and spectroscopic data for the synthesis of triazoloepibatines (**IV**), procedures for the reaction of compound **1** with *tert*-butylisocyanide (Table 2), and the reaction of bromide **1** with allyltributylstannane, computational details (Tables 3–7, Charts 1–3), Cartesian coordinates, and ref 35. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

JO8011094

(36) (a) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789. (b) Becke, A. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.

(37) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270.

(38) (a) Barone, V.; Cossi, M. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 1995–2001. (b) Cossi, M.; Rega, N.; Scalmani, G.; Barone, V. *J. Comput. Chem.* **2003**, *24*, 669.

(39) (a) Reed, A. E.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1983**, *78*, 4066–4073. (b) Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899.

# The Synthesis of Heterocyclic Analogues of Epibatidine *via* 7-Azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl Radical Intermediates. I. Intermolecular Reactions

Elena Gómez-Sánchez, Elena Soriano and José Marco-Contelles

*Laboratorio de Radicales Libres, IQOG (CSIC), C/Juan de la Cierva 3, 28006-Madrid, Spain*

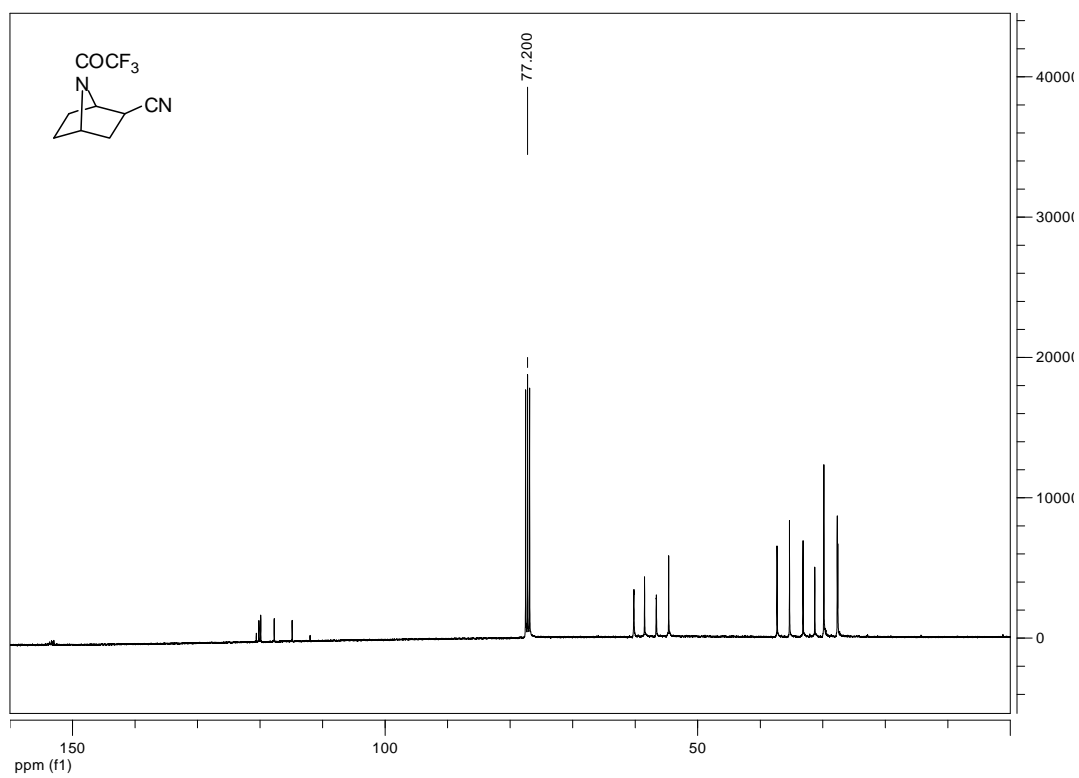
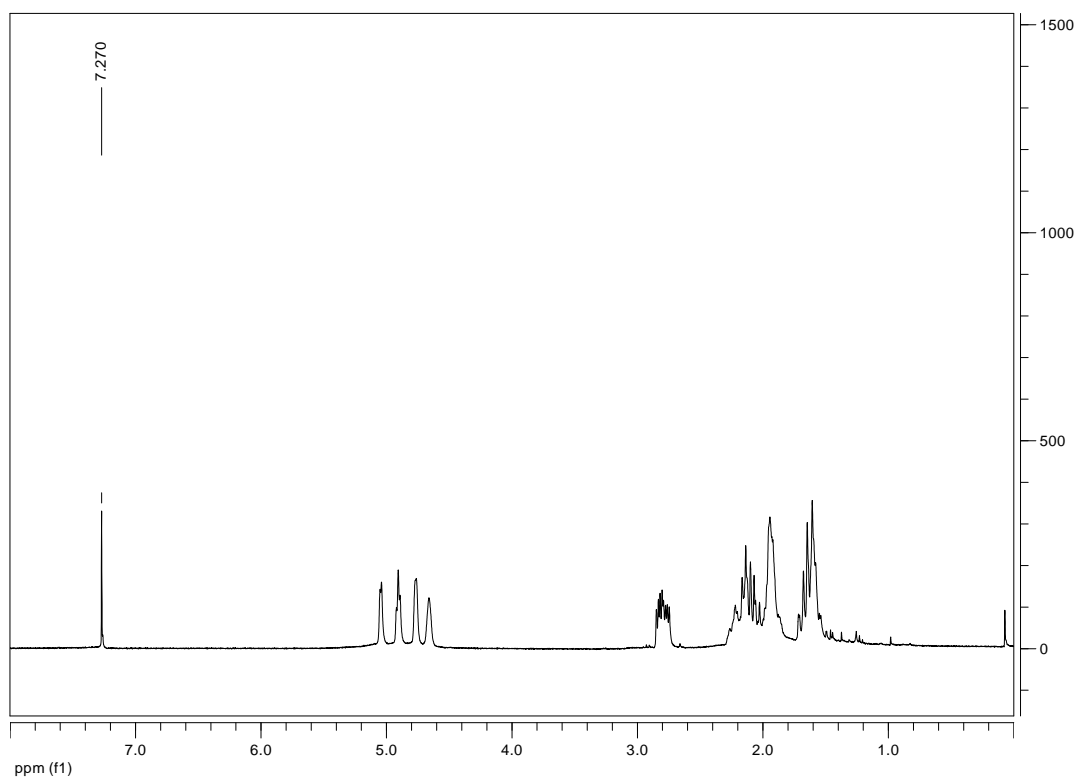
## Supporting Information

### Contents

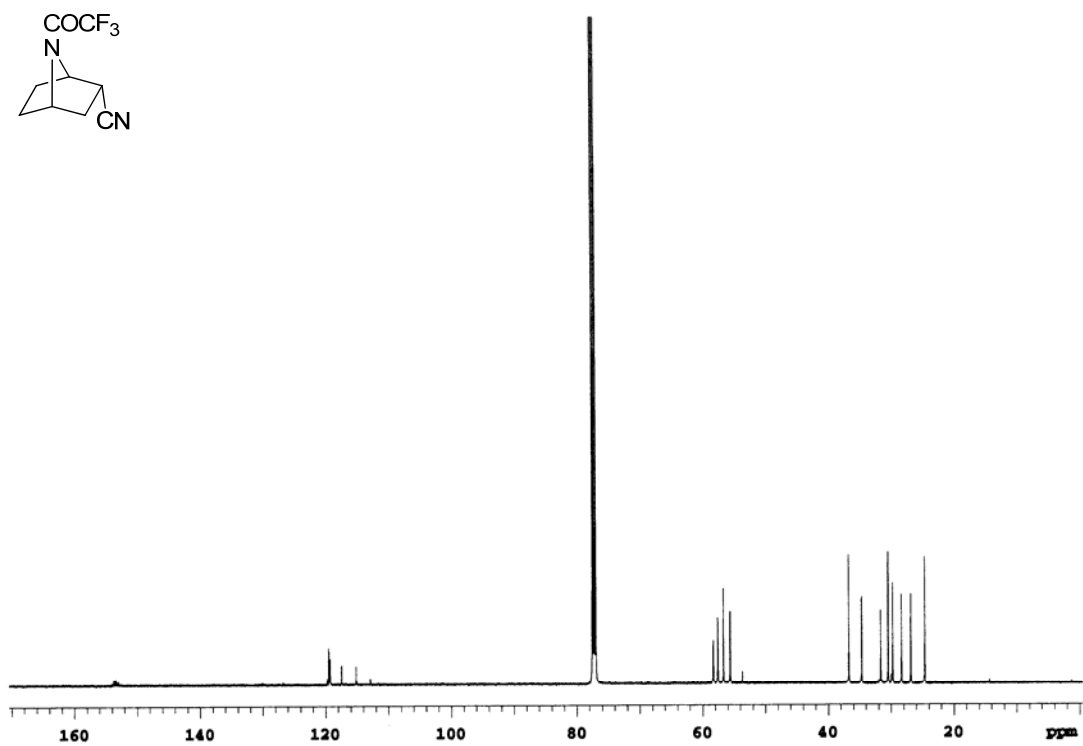
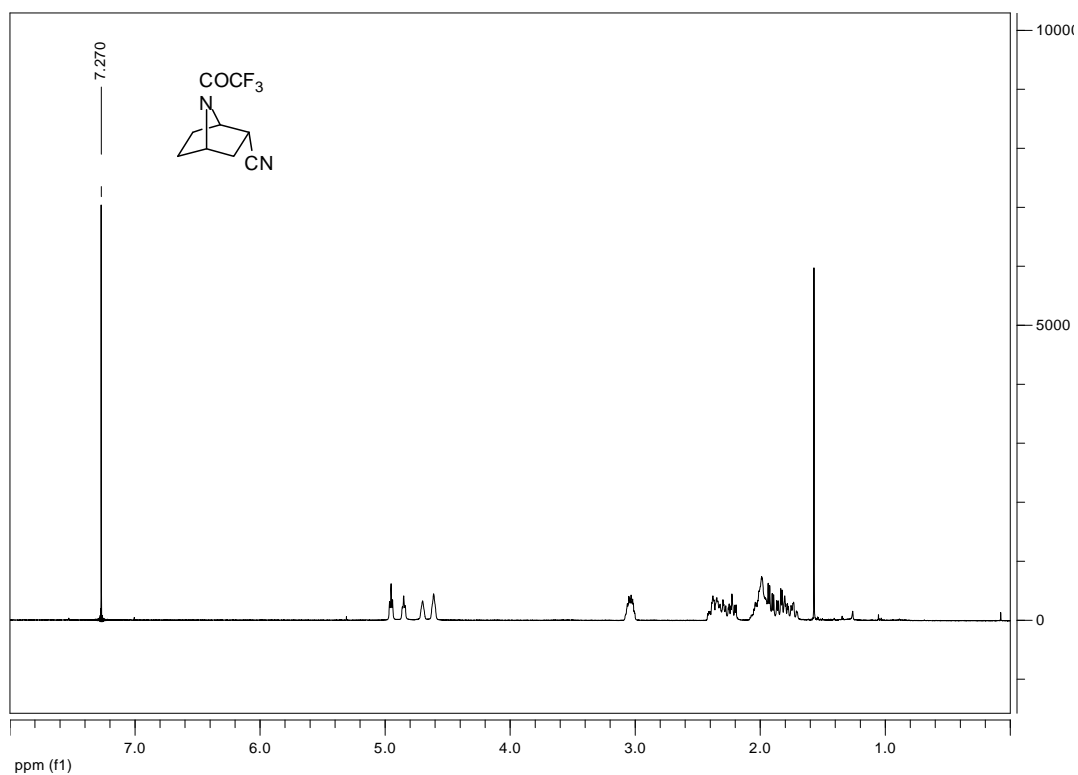
1. NMR spectra ( $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ ) of all new products .....	S2-S12
Product <b>2</b> .....	S2
Product <b>3</b> .....	S3
Product <b>4</b> .....	S4
Product <b>5</b> .....	S5
Product <b>7</b> .....	S6
Product <b>8</b> .....	S7
Product <b>9</b> .....	S8
Product <b>10</b> .....	S9
Product <b>13</b> .....	S10
Product <b>14</b> .....	S11
Product <b>15</b> .....	S12
2. Synthesis of triazoloepibatines ( <b>IV</b> ) .....	S13-S14
3. Procedures for the reaction of compound <b>1</b> with <i>t</i> -butylisocyanide .....	S15-S17
4. The reaction of bromide <b>1</b> with allyltributylstannane .....	S17
5. Conformational analysis of the free-radical intermediate <b>A</b> .....	S18-S19
6. Stereoelectronic effects and selectivity .....	S20-S23
7. Cartesian Coordinates .....	S24-S35
8. Reference 35 .....	S35

# 1. NMR Spectra ( $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ ) of all new Products

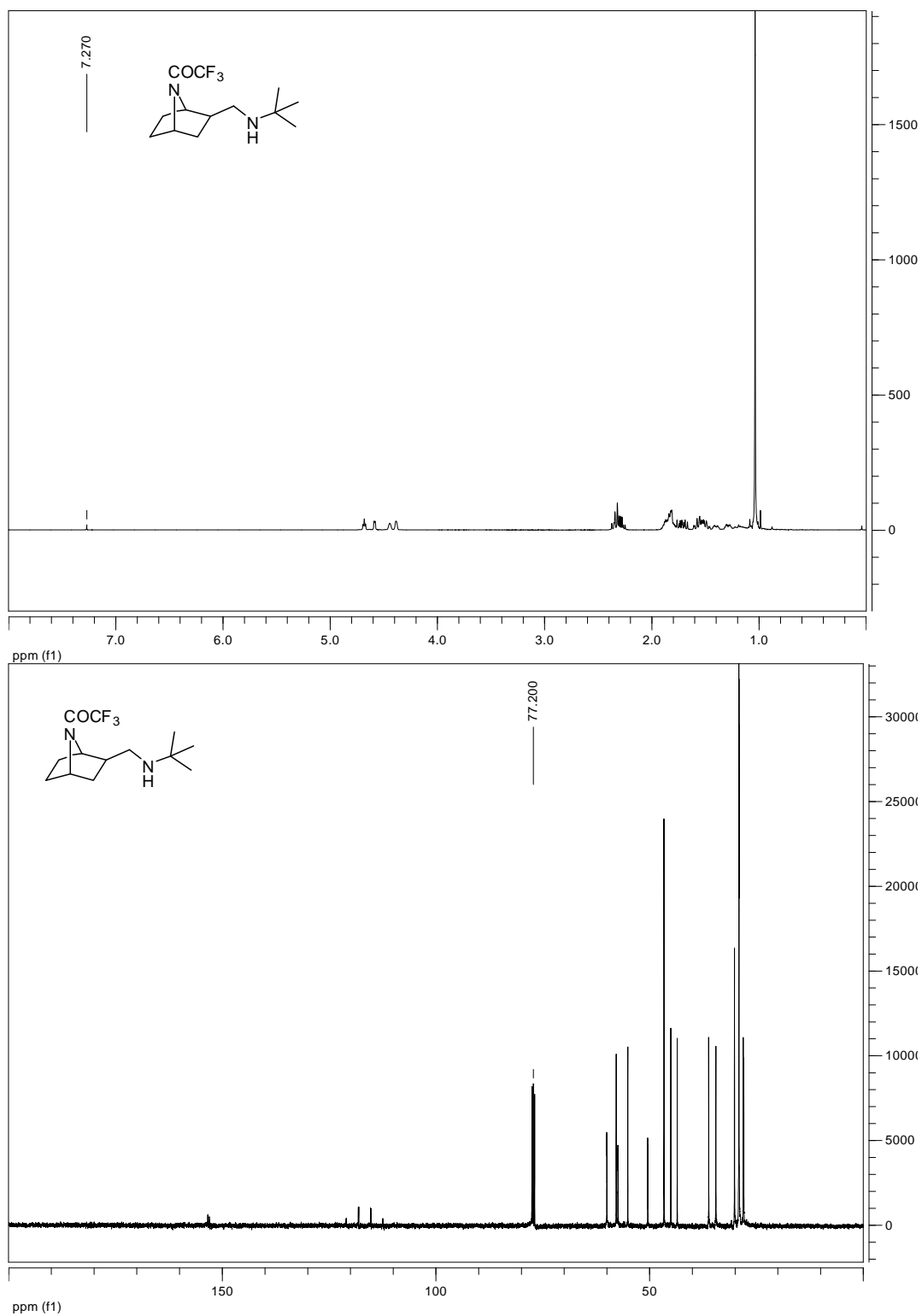
## Product 2



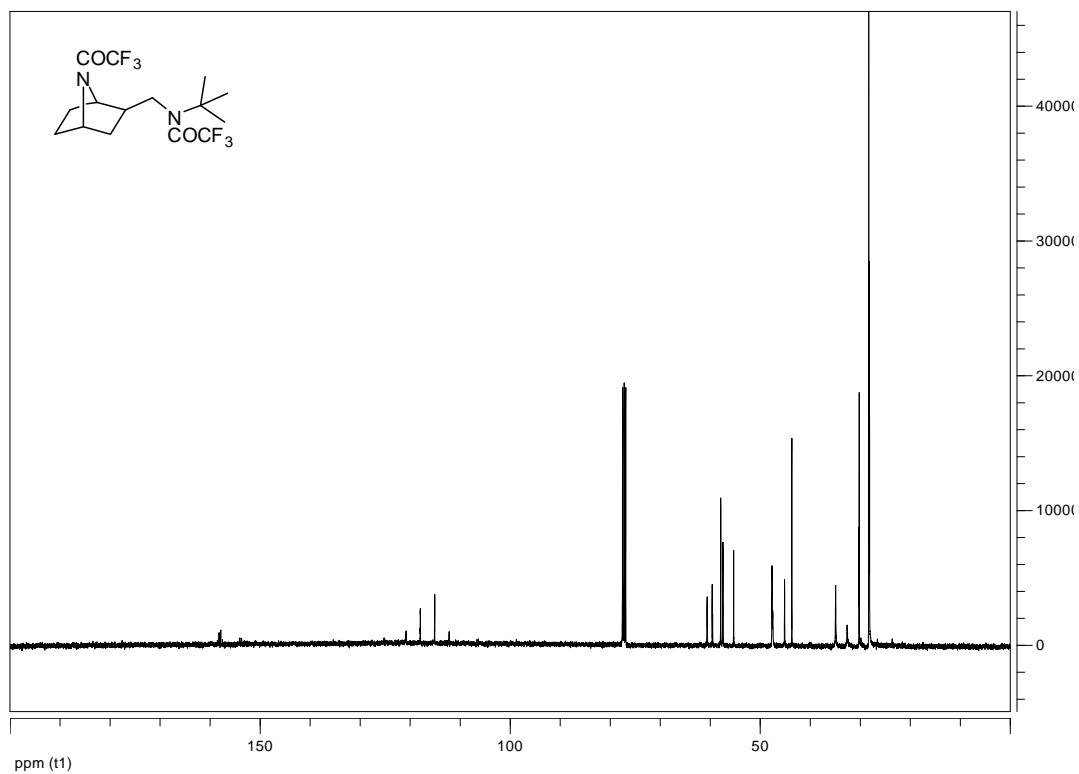
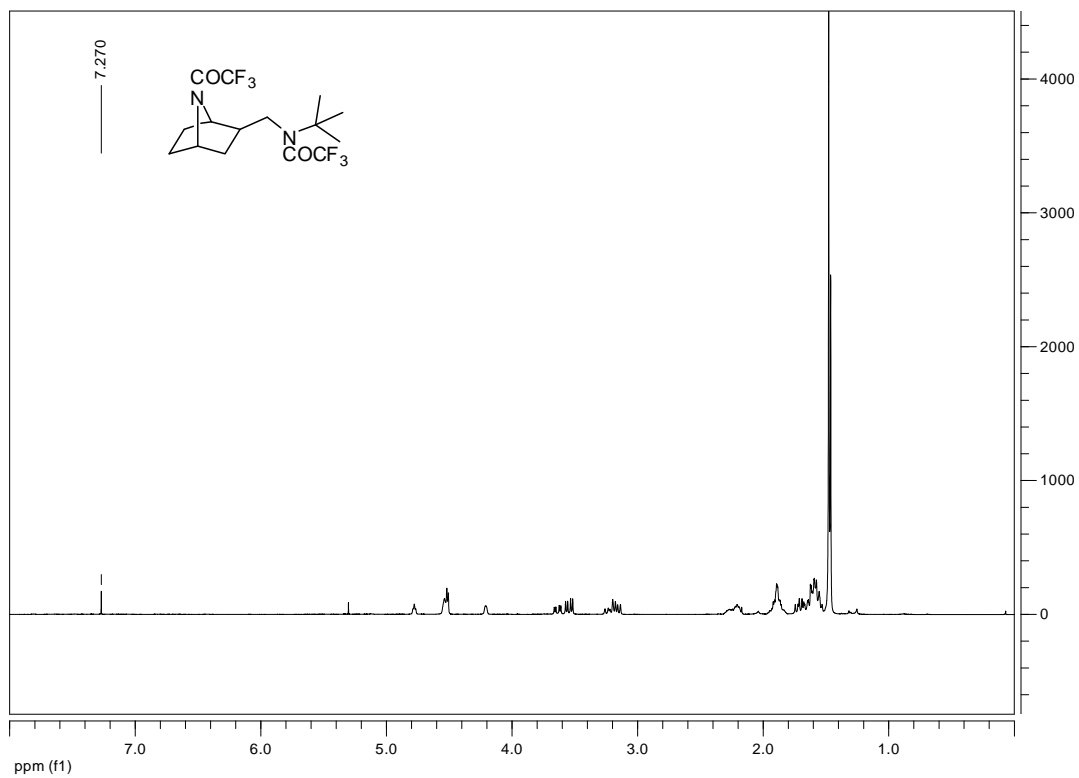
Product 3



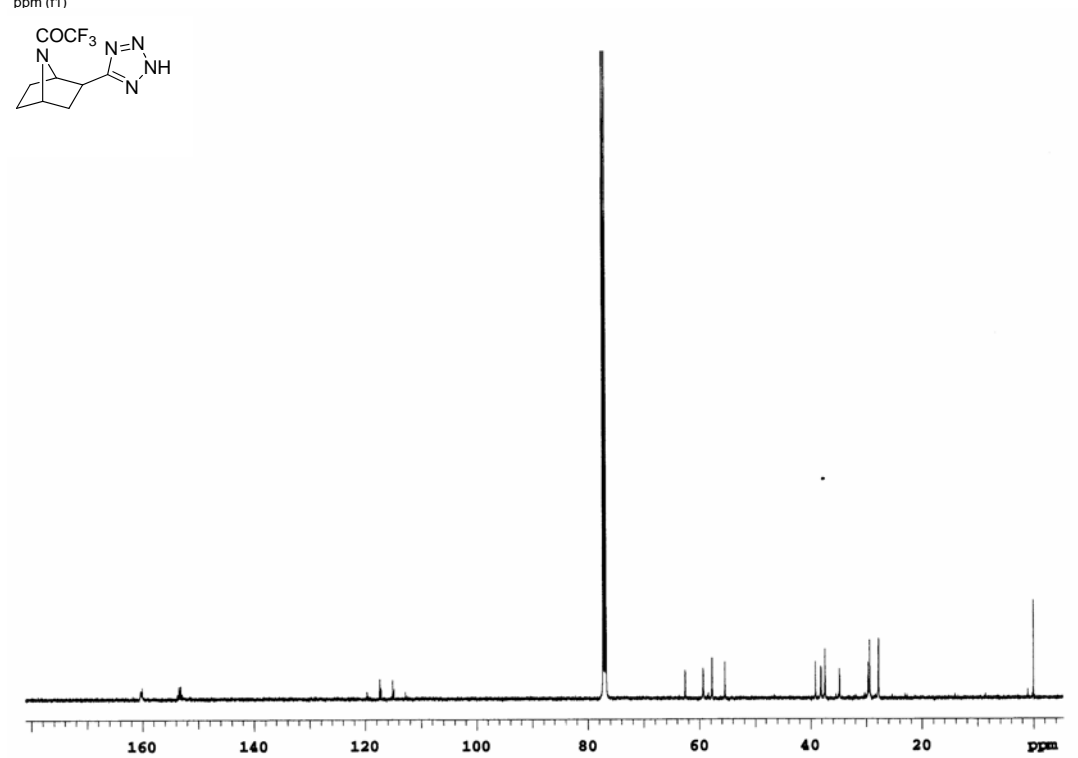
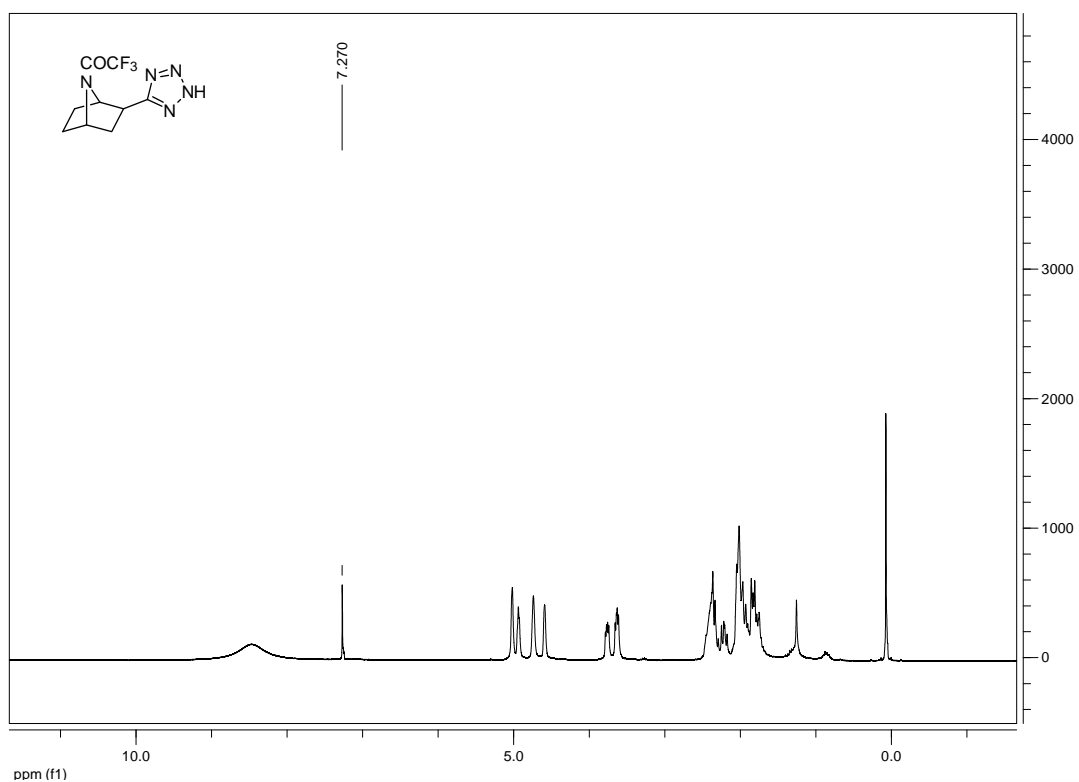
Product 4



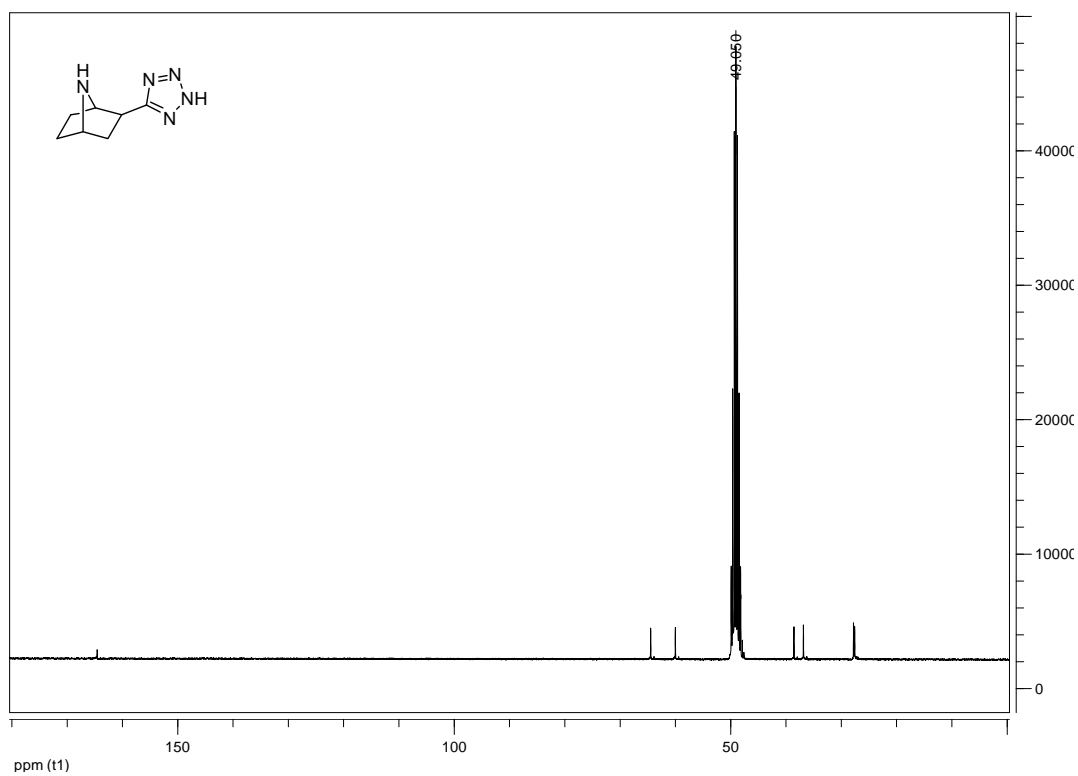
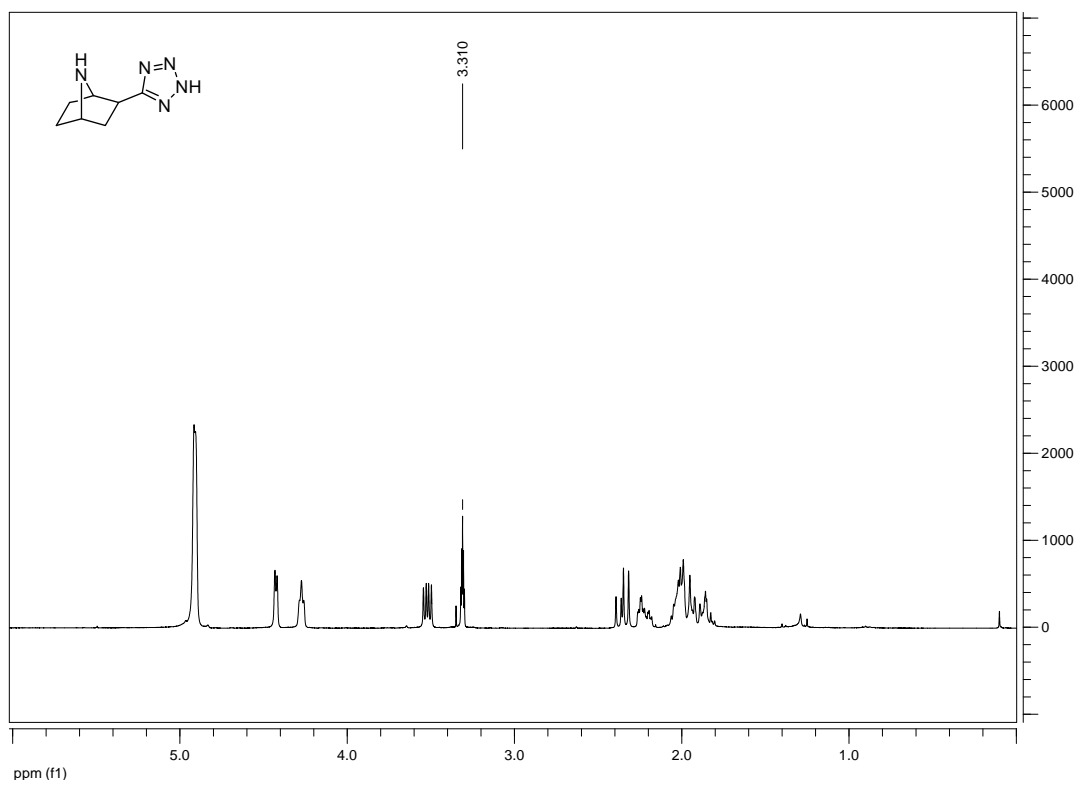
Product 5



## Product 7

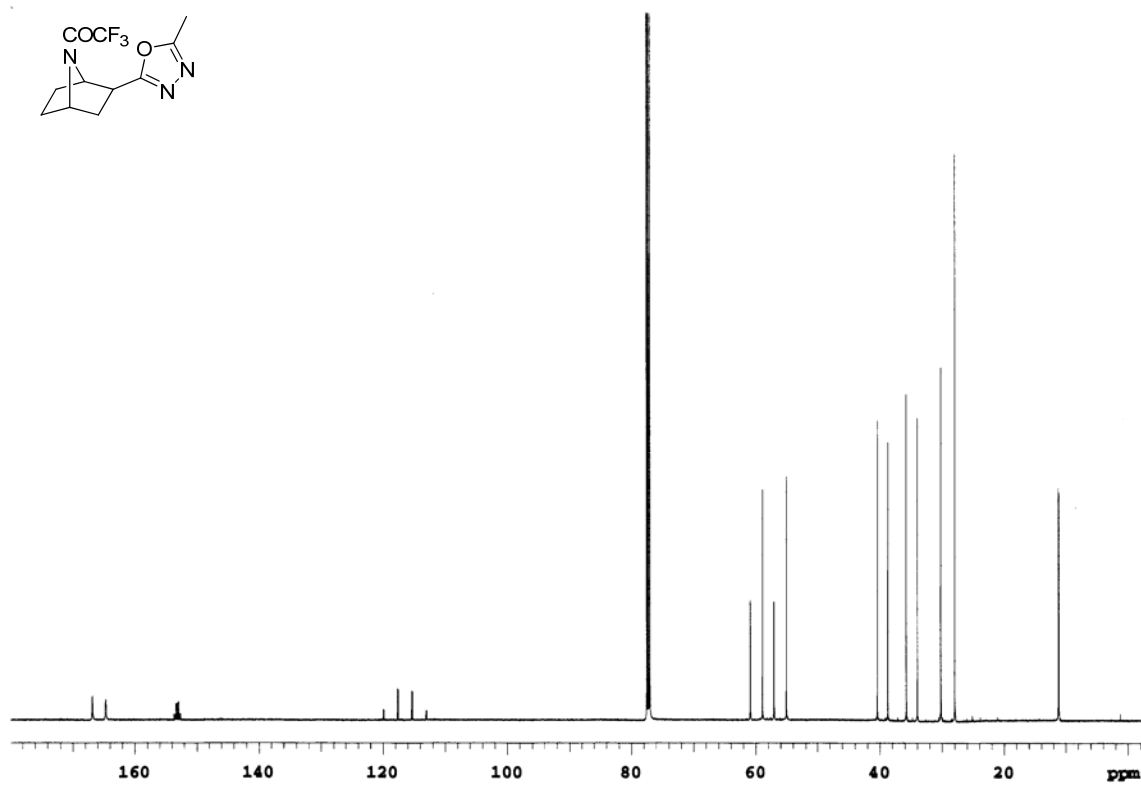
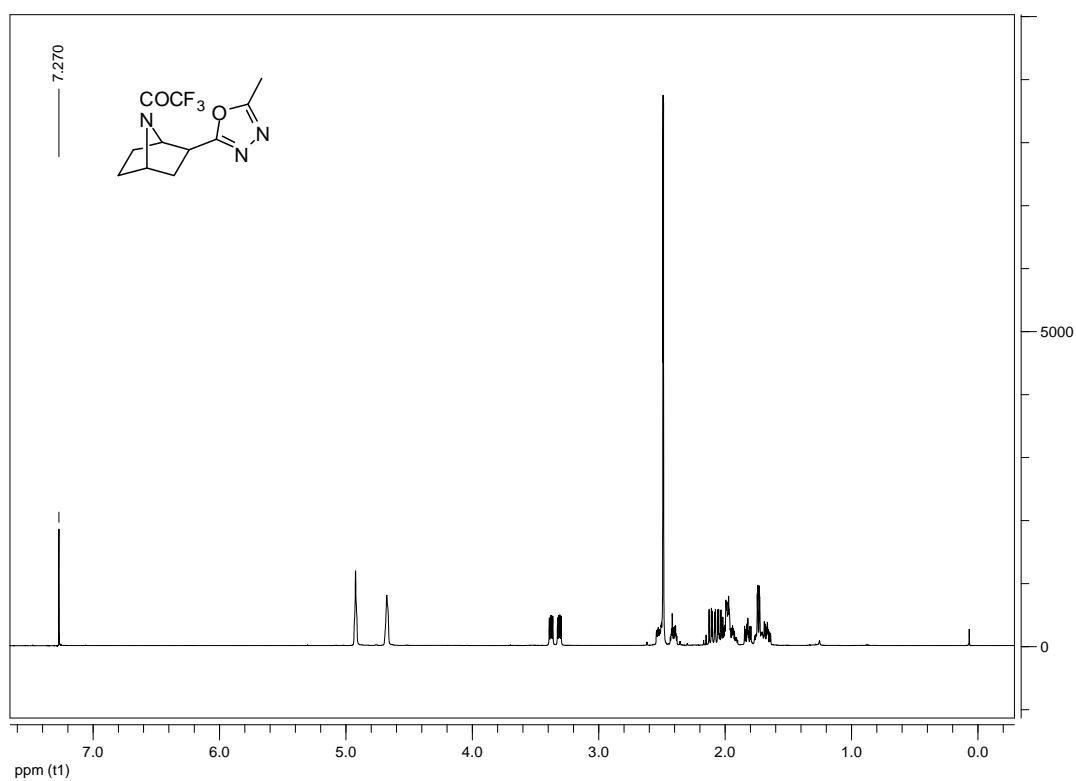


## Product 8

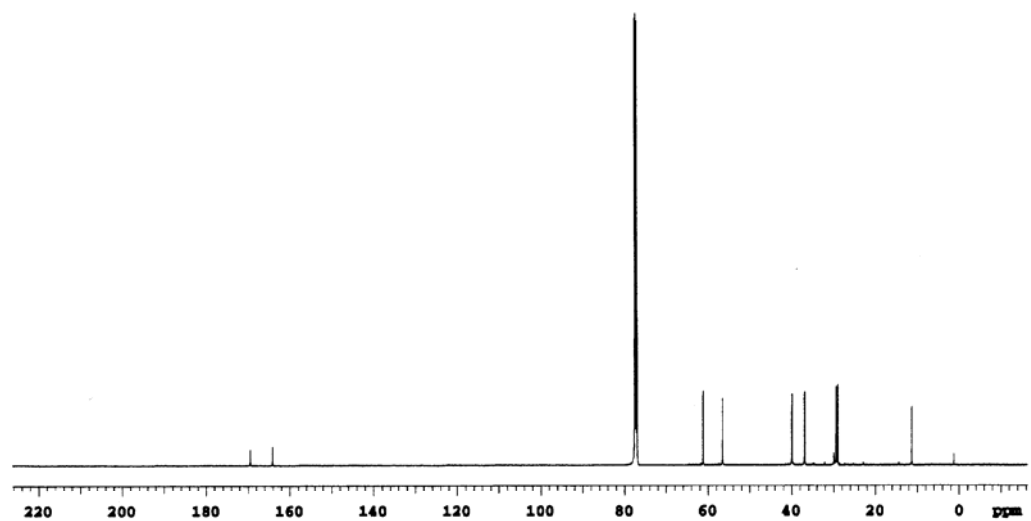
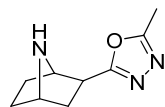
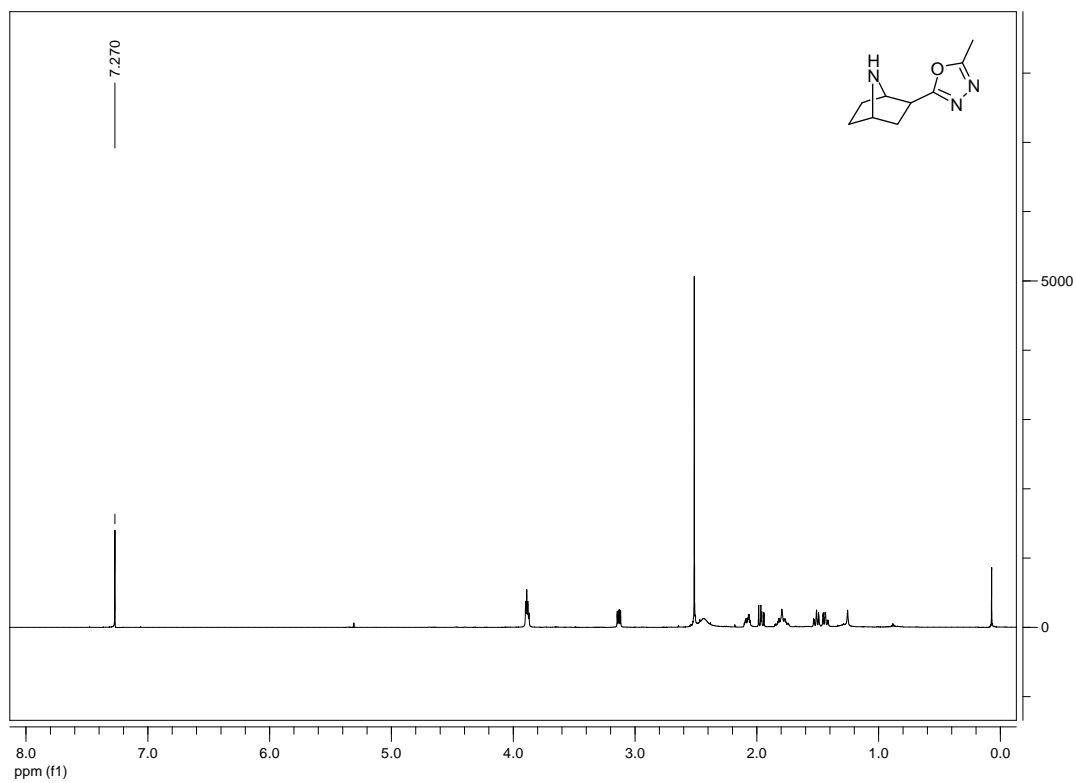


### Product 9

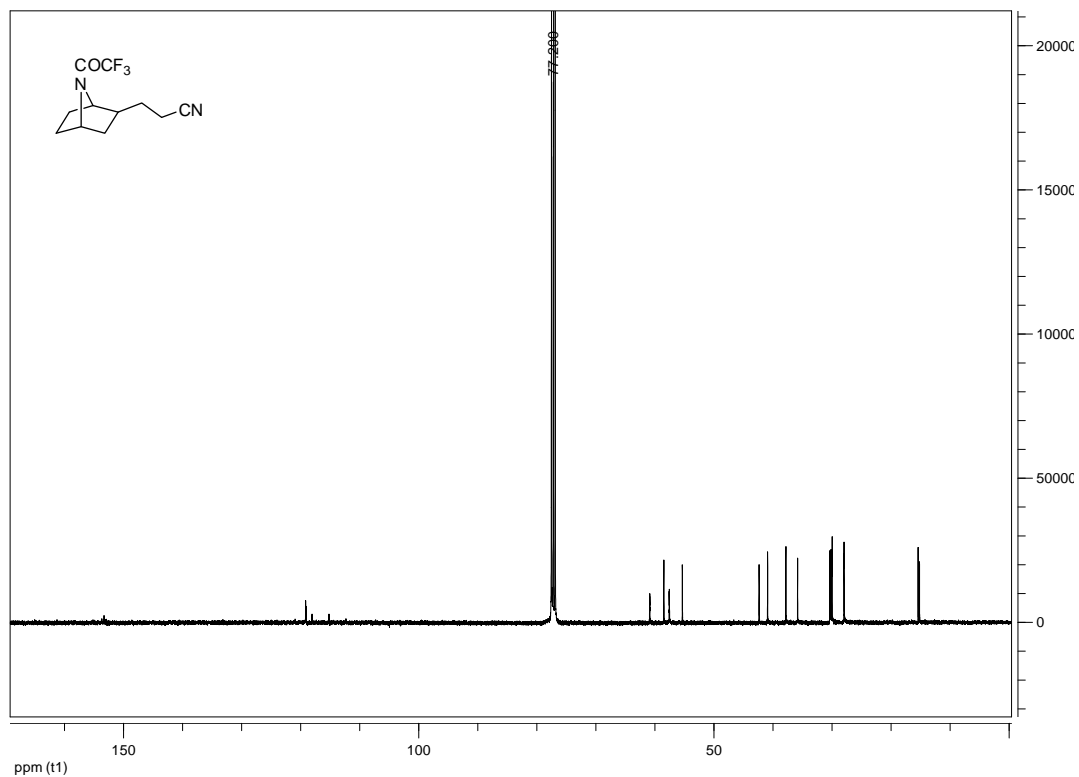
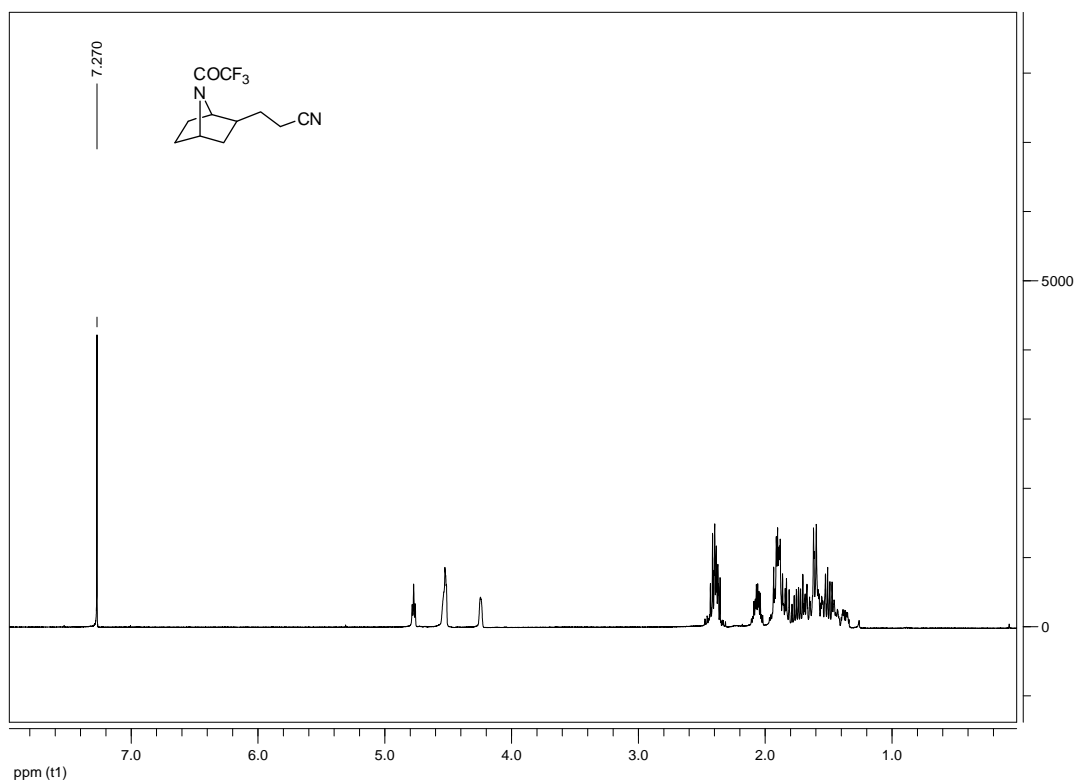




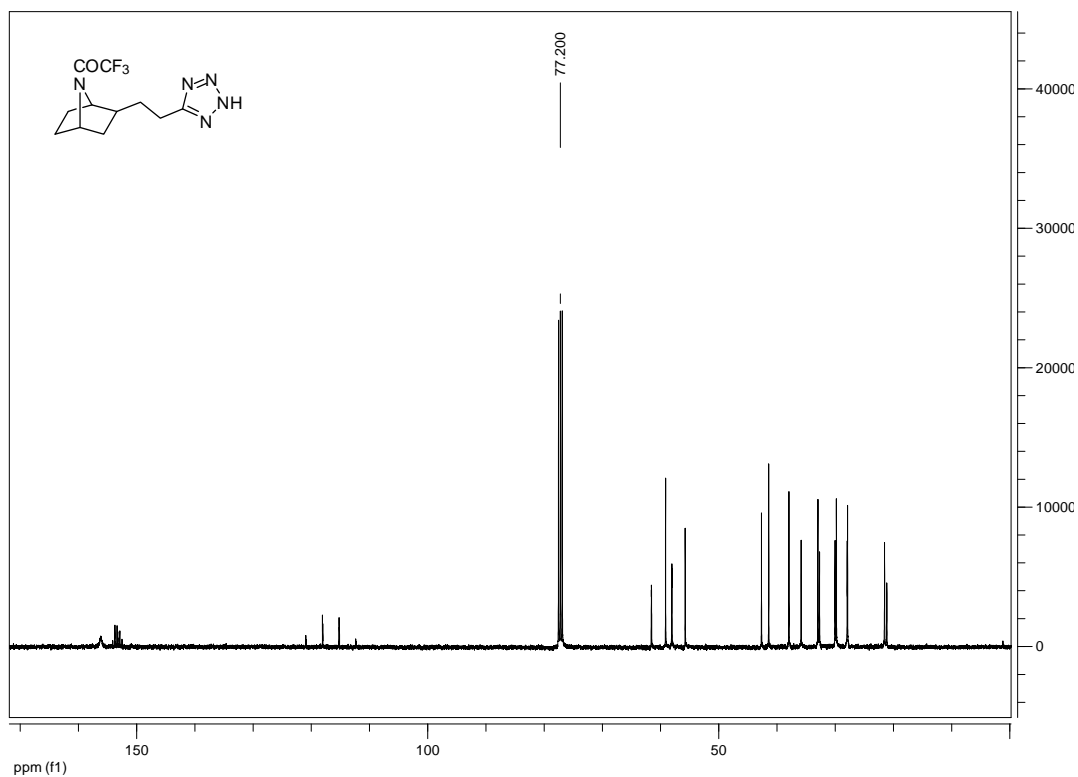
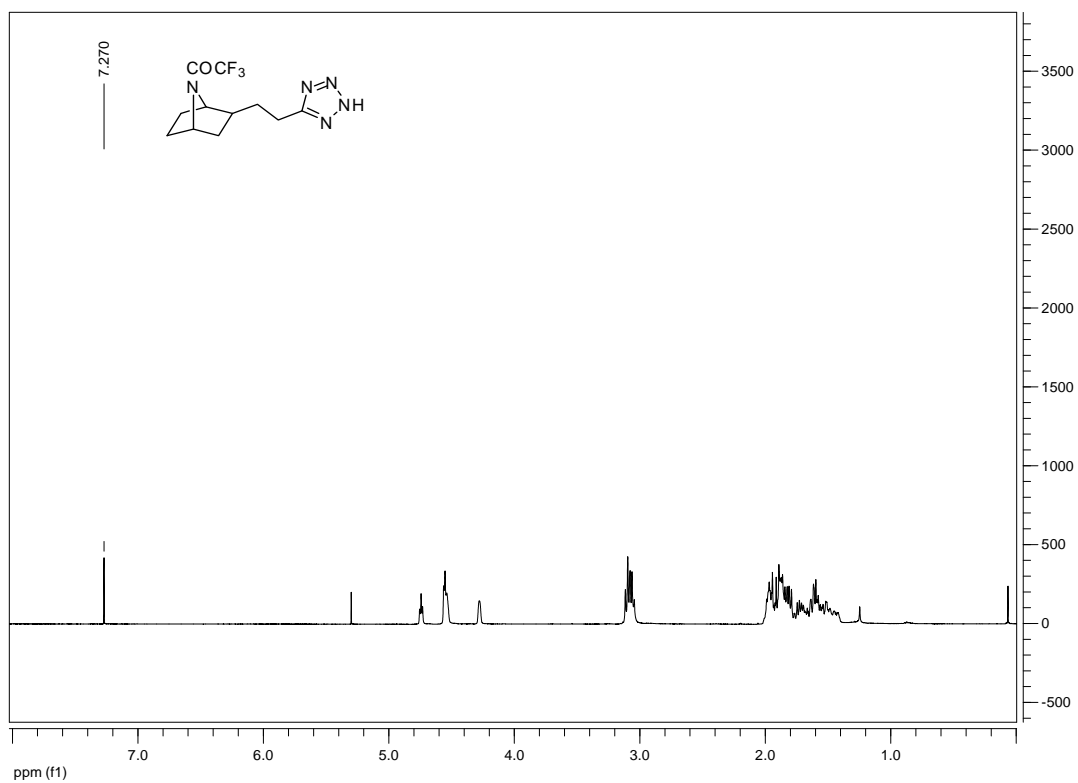
Product 10



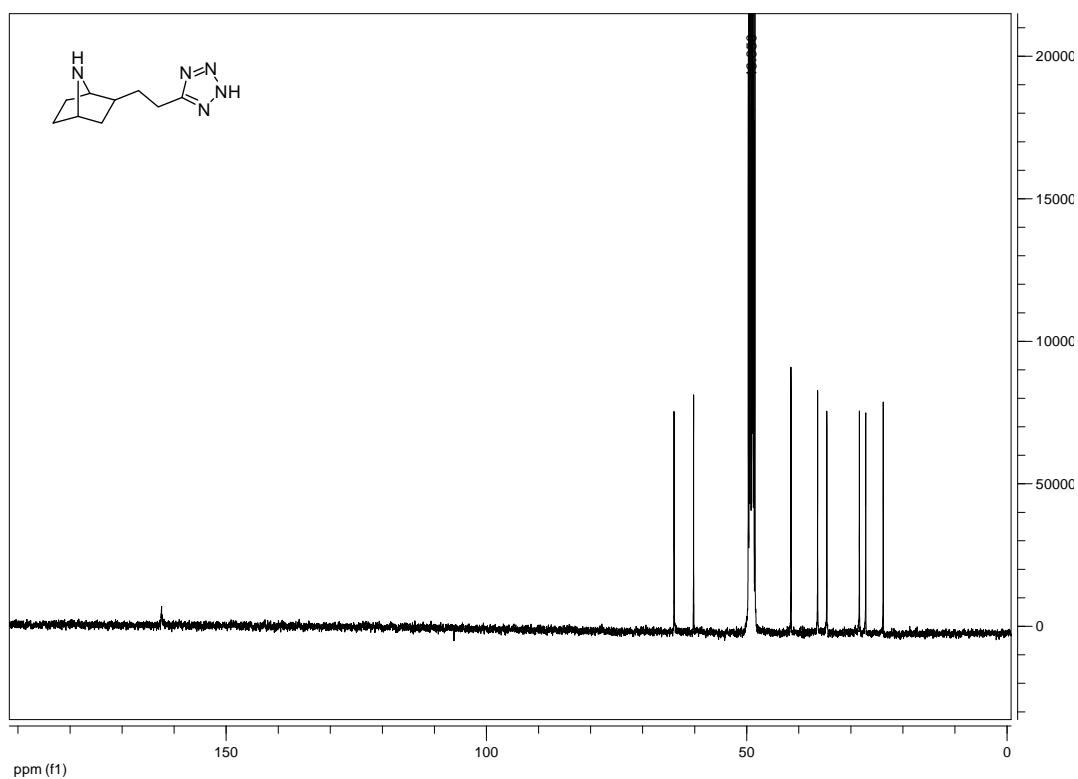
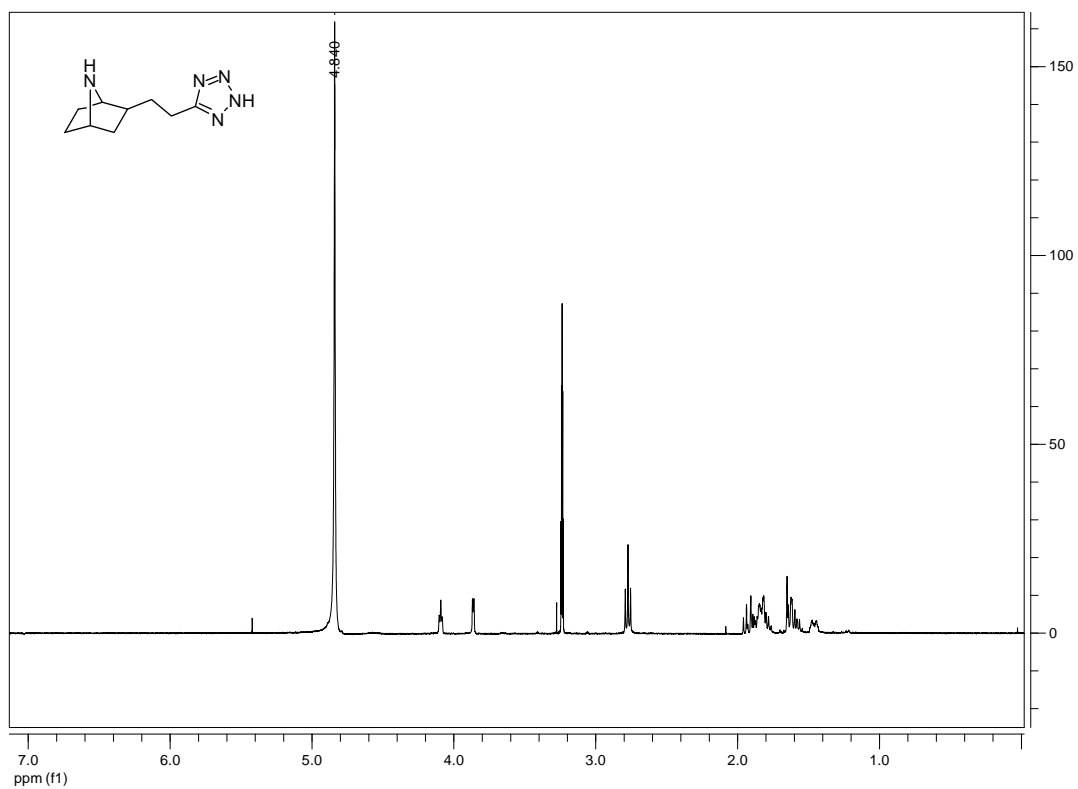
Product 13



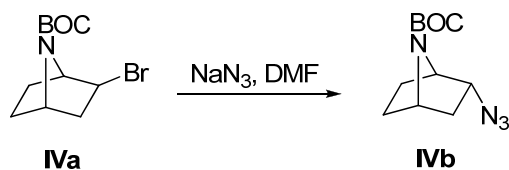
**Product 14**



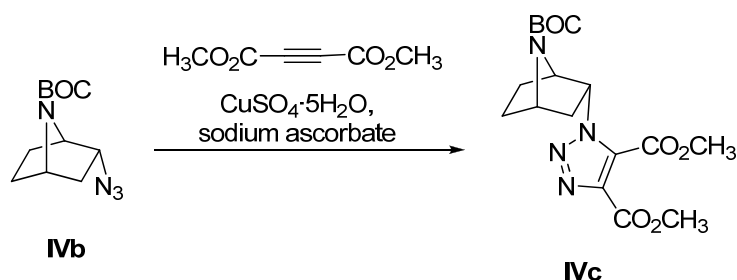
Product 15



## 2. Synthesis of triazoloepibatines (IV)

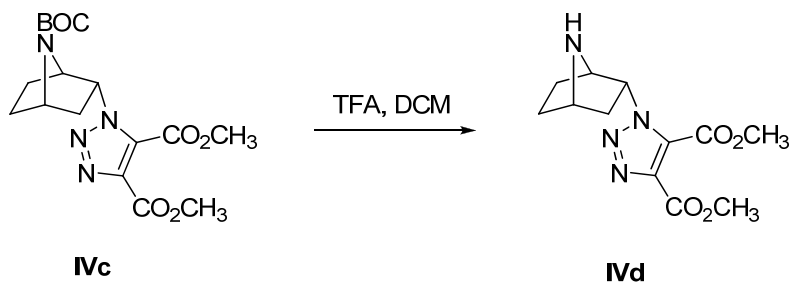


To a solution of bromide **IVa** (Gómez-Sánchez, E.; Soriano, E.; Marco-Contelles, J. *J. Org. Chem.* **2006**, 3, 827) (283 mg, 1.02 mmol) in dry DMF (12 mL, 0.08 M), under argon, at 150 °C, NaN<sub>3</sub> (416 mg, 283 mg, 1.02 mmol) was added. After 23 h the mixture was cooled, and water was added. The reaction was extracted with AcOEt (x4), and the organic layer was washed with brine, and dried MgSO<sub>4</sub>. After evaporation, the crude was submitted to column chromatography (7% hexane: ethyl ether), to give **IVb** [86 mg, 35% (37%)], and unreacted **IVa** (18 mg).



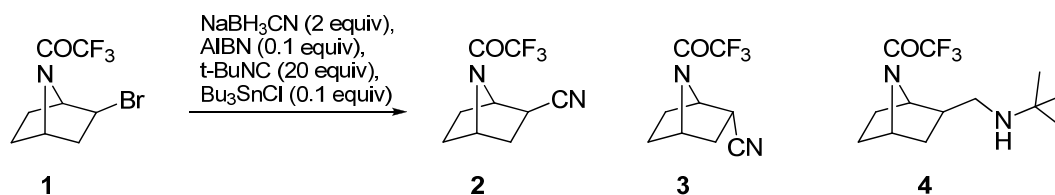
To a solution of azide **IVb** (12.3 mg, 0.05 mmol) in a mixture of H<sub>2</sub>O: *t*-BuOH (1:1) (0.22 mL, 0.25 M), dimethyl acetylenedicarboxylate (6.5 μL, 0.052 mmol, 1.0 equiv) was added. Then, a freshly prepared aqueous sodium ascorbate solution (5 μL, 0.005 mmol, 0.1 equiv, 1M), and an aqueous cupric sulfate solution (1.7 μL, 0.5 μmol, 0.01 equiv, 0.3M) were added. The mixture was stirred at rt for 5 d protected from light, and the additions were repeated once. The solvents were removed, and the crude was

purified by column chromatography (30% hexane: AcOEt) giving compound **IVc** (14.8 mg, 75%).



To a solution of carbamate **IVc** (14.8 mg, 0.039 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.8 mL), trifluoroacetic acid (0.06 mL, 0.81 mmol, 21 equiv) was added, and the mixture was stirred at rt for 8 h. Then, the solvent was removed, an aqueous saturated  $\text{K}_2\text{CO}_3$  solution was added, the mixture was extracted with  $\text{CHCl}_3$  (x4), and the organic phase was dried over  $\text{MgSO}_4$ . After evaporation, the crude was purified by column chromatography (5%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) to give dimethyl 1-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxylate (**IVd**) (10.9 mg, 100%): oil;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  5.19-5.12 (m, 1H, H2), 4.05-4.02 (m, 1H, H1), 4.01 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.98 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.92 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 1H, H4), 2.84 (br s, 1H, NH), 2.68 (dd,  $J$  = 4.3, 13.1 Hz, 1H, H3<sub>endo</sub>), 2.36-2.25 (m, 1H, H3<sub>exo</sub>), 1.91-1.71 (m, 2H, 2xH5), 1.55-1.46 (m, 1H, H6<sub>exo</sub>), 1.35-1.17 (m, 1H, H6<sub>endo</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  160.7, 159.4 (2xCOO), 140.3, 131.6 ( $\text{C4}'$ ,  $\text{C5}'$ ), 62.4 ( $\text{C2}$ ), 61.0 ( $\text{C1}$ ), 57.8 ( $\text{C4}$ ), 53.9, 52.9 (2x $\text{CH}_3$ ), 33.9 ( $\text{C3}$ ), 29.6 ( $\text{C5}$ ), 23.8 ( $\text{C6}$ ). HRMS calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_4$  281.1244 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ), found 281.1252 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

### 3. Procedures for the reaction of compound **1** with *t*-butylisocyanide.



**Table 2.** Results of the radical cyanation of compound **1** following different methods

Entry	Method <sup>1</sup>	Time (h)	<b>1</b> (recovered)	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
1	A	6	-	30%	1.4 %	44%
2	B (see Text)	24	-	36%	2%	7%
3	C	32	22%	23% (30%)	-	-
4	C (in <i>t</i> -BuOH)	25	2%	38% (39%)	2%	-

<sup>1</sup>A: Stork's procedure; B: Inverse, partitioned addition of  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ; C: Slow addition of  $\text{HSnBu}_3$ .

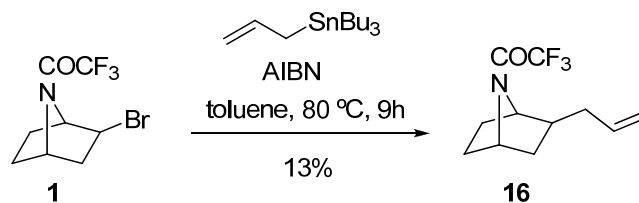
**Method A** (entry 1, Table 2). To a solution of bromide **1** (150 mg, 0.55 mmol) in *t*-BuOH (15 mL, 0.037 M),  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (75.3 mg, 1.15 mmol, 2.1 equiv), AIBN (9.7 mg, 0.06 mmol, 0.10 equiv), *t*-butylisocyanide (1.25 mL, 10.8 mmol, 19.7 equiv) and  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  (0.016 mL, 0.06 mmol, 0.11 equiv) were added, in this order and at rt. Once argon was bubbled through the solution for 15 min, the mixture was refluxed for 6 h. It was then allowed to cool, and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was added. After stirring with 1% aqueous  $\text{NH}_3$ , a saturated aqueous NaCl solution was added. The aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (x3) and the organic phases were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The crude was purified by gradient column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 3:10:0.3 \text{ CH}_2\text{Cl}_2: \text{CH}_3\text{OH}: \text{NH}_3$ ), obtaining *endo*-nitrile **3** (1.7 mg, 1.4 %), *exo*-nitrile **2** (35.5 mg, 30 %), and amine **4** (66.9 mg, 44 %).



**Method C** (entry 3, Table 2) . To an argonised solution of bromide **1** (72.3 mg, 0.27 mmol) in dry toluene (13 mL), in the presence of catalytic amount of AIBN was added *t*-butylisocyanide (0.61 mL, 5.32 mmol, 20 equiv) at rt. Then, the solution was heated under reflux while a solution of HSnBu<sub>3</sub> (0.11 mL, 0.40 mmol, 1.5 equiv) in toluene (2 mL) containing a catalytic amount of AIBN was slowly added over a period of 8 h. The resulting solution was then heated for 24 h more, after which it was allowed to cool at rt. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added, and the mixture was stirred with 3% aqueous NH<sub>3</sub>. A solution of iodine in ether was added to the organic phase until color persisted, after which several washings with saturated aqueous KF followed. The resulting crude, once evaporated, was partitioned between hexane and acetonitrile. Purification of the crude (69.7 mg) by column chromatography over silica gel, using hexane: AcOEt mixtures as eluent, yielded recovered starting material **1** (15.8 mg), and *exo*-nitrile **2** [13.4 mg, 23% (30%)].

**Method C** (entry 4, Table 2). To an argonised solution of bromide **1** (130 mg, 0.48 mmol) in dry *t*-butanol (24 mL, 0.02 M) in the presence of catalytic AIBN, *t*-butylisocyanide (1.08 mL, 9.53 mmol, 20 equiv) was added at rt. Argon was bubbled through the solution during 15 min, and then a solution of HSnBu<sub>3</sub> (0.20 mL, 0.71 mmol, 1.5 equiv) and catalytic AIBN in toluene (1 mL) was slowly added over 6 h under reflux. After 19 h of reaction at this temperature the mixture was allowed to cool to rt, and the solvent was evaporated. After addition of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and a 3% aqueous NH<sub>3</sub> solution, the mixture was vigorously stirred. Then a saturated aqueous NaCl solution was added, and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x4). The organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and the solvent was evaporated. The resulting residue was dissolved in ether, and then an I<sub>2</sub>/ether solution was added, until the yellow color was permanent. The solution was thoroughly washed with a saturated aqueous KF solution,

the organic phase was dried and the solvent was evaporated. The residue was taken up in acetonitrile, washed with hexane (x3) and evaporated. The resulting crude (96 mg) was purified by column chromatography, yielding *exo* product **2** [39.8 mg, 38% (39%)], *endo* product **3** [2 mg, 1.8% (1.9%)], and recovered starting material **1** (2 mg).





**4. Reaction of bromide 1 with allyltributylstannane.** To a deoxygenated solution of bromide **1** (92 mg, 0.34 mmol) in dry toluene (0.34 mL, 1M), AIBN (9 mg, 0.05 mmol, 0.16 equiv) and allyltributylstannane (0.22 mL, 0.68 mmol, 2 equiv) were added. The mixture was heated at 80 °C for 9 h, cooled, and the solvent was removed. The residue was dissolved in acetonitrile, washed with hexane (x3), and evaporated. The crude was submitted to chromatography (10% hexane: AcOEt) to give recovered starting material **1** (3.7 mg, 4%) and 1-(2-allyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)-2,2,2-trifluoroethanone (**16**) (10 mg, 13%) [<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 5.81-5.59 (m, 1H), 5.12-5.00 (m, 2H), 4.74 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, major invertomer), 4.56-4.51 (m, 1H, minor invertomer), 4.51-4.46 (m, 1H, minor invertomer), 4.29-4.23 (m, 1H, major invertomer), 2.22-1.30 (m, 9H)], that proved to be relatively unstable and decomposed before it could be fully characterized.

## 5. Conformational analysis of the free-radical intermediate A

The planarity of amide nitrogen can be represented in terms of two angle parameters: (1) the sum of the three valence angles around the N ( $\theta$ ,  $360^\circ$  for an ideal planar trigonal N), and (2) the hinge angle ( $\alpha$ ) of the N-C(O) with respect to the plane defined by the nitrogen atom and the two adjacent carbon atoms ( $\alpha$ , between  $180^\circ$  for pure  $sp^2$  and  $125^\circ$  for  $sp^3$ ). On the other hand, the twisting of the N-C(O) amide bond was evaluated using the absolute value of the O-C-N-C1 dihedral angle,  $|\omega|$ . The structural parameters observed on the optimized geometries of conformers **A1-A4** reveals the expected behavior (Table 3), exhibiting *N*-pyramidalization and twisting of the amide bond. These values are consistent with those reported for related 7-azabicyclo[2.2.1]heptanes from crystallographic data.<sup>1</sup>

**Table 3.** Selected geometrical parameters of the conformers **A1-A4** regarding amide planarity.

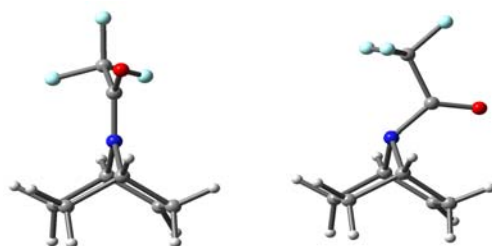
<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 10px;"> <math>\theta = 1+2+3</math>   </div> <div>  </div> </div>	<b>A1</b>	<b>A2</b>	<b>A3</b>	<b>A4</b>
$\theta (^\circ)$	352.6	352.9	354.8	353.3
$\alpha (^\circ)$	157.6	158.1	161.3	158.8
$ \omega  (^\circ)$	14.4	16.1	13.5	14.1
N-C(O) (Å)	1.355	1.355	1.352	1.353

The marked pyramidal character of the nitrogen is accompanied by a lengthening of the N-C(O) bond with respect to the standard amide bond length (about 1.33 Å).<sup>2</sup> This effect is attributed to a poor delocalization of the nitrogen lone pair to the carbonyl group.

<sup>1</sup> Ohwada, T.; Achiwa, T.; Okamoto, I.; Shudo, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 865.

<sup>2</sup> Dunitz, J. D. *X-ray Analysis and the Structure of Organic Molecules*; Verlag Helvetica Chimica Acta: Basel, **1995**; p 338.

Low rotational barriers with respect to the amide bond are related with the magnitude of pyramidalization, in such a way that rotamers-interconversion is allowed under reaction conditions. We have taken into account one of the two possible transition structures of rotation about the N-C(O): *s-cis* (**TSrot**) in which the CO bond is *syn-periplanar* with respect to the N substituents, since the alternative *s-trans* (*anti-periplanar*) would involve a considerably higher activation barrier because of strong steric repulsions between amide substituent and bicycle,<sup>3</sup> thus eclipsing the significance of pyramidalization effect (for conformer **A1**, see Chart 1). Table 4 summarizes the relative free energy for the four conformers and the computed activation barriers for the inversion and rotation processes in *t*-butanol.



**Chart 1.** Calculated transition state structures for N inversion (left, **TSinv**) and N-C(O) rotation (right, **TSrot**) of conformer **A1**.

**Table 4.** Relative enthalpies for the four conformers and the computed activation barriers for the inversion and rotation processes in *t*-butanol.

	N inversion				N-C(O) rotation	
	$\Delta H_{\text{gas}}$ (kcal mol <sup>-1</sup> )	$\Delta H_{\text{sol}}$ (kcal mol <sup>-1</sup> )	$\Delta H_{\text{gas}}^{\#}$ (kcal mol <sup>-1</sup> )	$\Delta H_{\text{sol}}^{\#}$ (kcal mol <sup>-1</sup> )	$\Delta H_{\text{gas}}^{\#}$ (kcal mol <sup>-1</sup> )	$\Delta H_{\text{sol}}^{\#}$ (kcal mol <sup>-1</sup> )
<b>A1</b>	0.00	0.00	+0.35 <sup>a</sup>	+0.84 <sup>a</sup>	+14.53 <sup>c</sup>	+15.06 <sup>c</sup>
<b>A2</b>	-0.03	-0.72	+0.42 <sup>b</sup>	+1.07 <sup>b</sup>		
<b>A3</b>	+0.11	-0.62			+15.01 <sup>d</sup>	+15.44 <sup>d</sup>
<b>A4</b>	+0.08	+0.15				

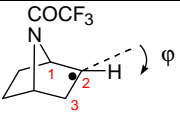
<sup>a</sup> N inversion **A3** → **A1**. <sup>b</sup> N inversion **A2** → **A4**. <sup>c</sup> Rotation **A1** → **A2**. <sup>d</sup> Rotation **A3** → **A4**.

<sup>3</sup> Otani, Y.; Nagae, O.; Naruse, Y.; Inagaki, S.; Ohno, M.; Yamaguchi, K.; Yamamoto, G.; Uchiyama, M.; Ohwada, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15191.

## 6. Stereoelectronic effects and selectivity

Table 5 summarizes the geometry parameters showing the radical-center pyramidalization, always to the *endo*-direction, in agreement with the staggering effect proposed by Houk.<sup>4</sup> According to this postulate, a planar tricoordinate atom placed in an unsymmetrical environment will pyramidalize toward a staggered conformation, i.e, to the *endo* direction for **A**.

**Table 5.** Structural parameters of the radicals **A1-A4**.

	<b>A1</b>	<b>A2</b>	<b>A3</b>	<b>A4</b>
C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> (°)	107.0	107.0	107.0	106.8
φ (°) <sup>a</sup>	16.4	16.4	19.7	19.7

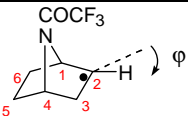
<sup>a</sup>Angle formed by the C<sub>2</sub>-H bond and the plane C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

The NBO analysis reveals that the odd-electron orbital is not *p* pure, but it presents some degree of *s* character (~ 2.2 – 2.9%, Table 6). Also, the calculations indicate that hybrid orbitals involving the radical center and the substituents (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> and C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) consist of ~32.2% orbital *s* and ~67.8% orbital *p* (character sp<sup>2.1</sup>). Thus, the staggering effect results in a decrease of the *s* character in the hybrid orbitals involving the radical center and the atoms forming the strained ring, whereas extra *s* character accumulates in the odd electron orbital of the radical carbon. Tilting of the singly occupied orbital occurs upon pyramidalization, improving overlap and favoring hyperconjugative interactions with the bonds which lie in the same plane (Table 6).

<sup>4</sup> (a) Rondan, N. G.; Paddon-Row, M. N.; Caramella, P.; Marella, J.; Mueller, P. H.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4974. (b) Houk, K. N.; Rondan, N. G.; Brown, F. K.; Jorgensen, W. L.; Madura, J. D.; Spellmeyer, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5980.

Therefore, torsional effects and hyperconjugation are reinforcing,<sup>5</sup> both promoting pyramidalization to the *endo* direction.

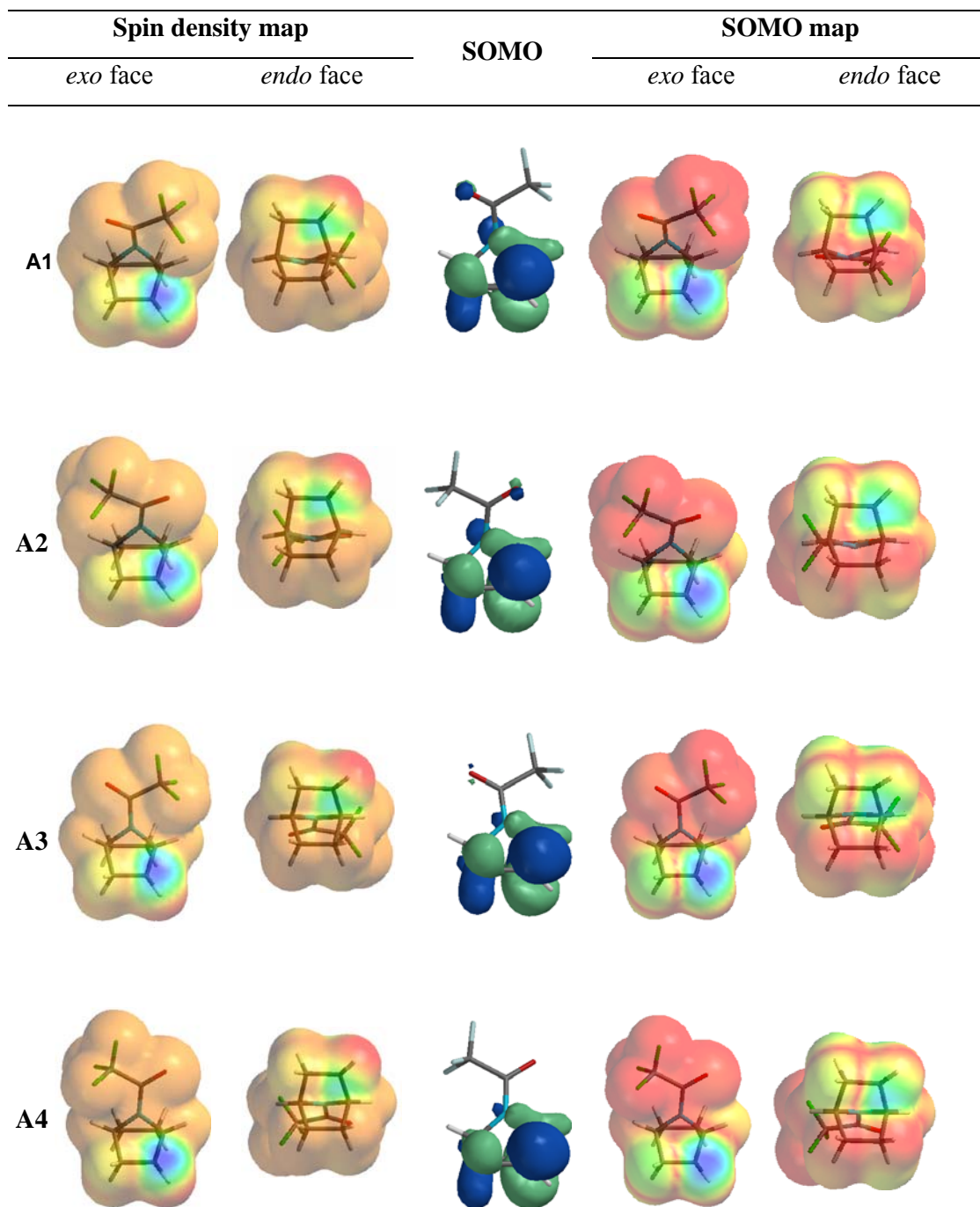
**Table 6.** Electronic parameters (NBO analysis) of the radicals **A1-A4**.

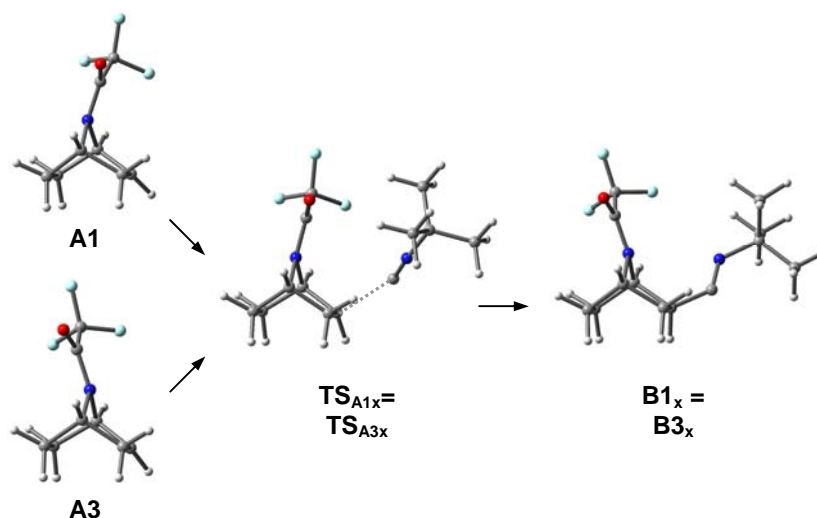
	<b>A1</b>	<b>A2</b>	<b>A3</b>	<b>A4</b>
<i>Orbital hybridization on C<sub>2</sub></i>				
C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	sp <sup>2.09</sup>	sp <sup>2.08</sup>	sp <sup>2.10</sup>	sp <sup>2.09</sup>
C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	sp <sup>2.10</sup>	sp <sup>2.11</sup>	sp <sup>2.11</sup>	sp <sup>2.13</sup>
C <sub>2</sub> -H	sp <sup>2.12</sup>	sp <sup>2.11</sup>	sp <sup>2.15</sup>	sp <sup>2.15</sup>
C <sub>2</sub> (odd; % <i>s</i> character) <sup>a</sup>	2.24	2.18	2.86	2.86
<b>Hyperconjugation interactions (kcal mol<sup>-1</sup>)</b>				
C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub>	5.06	5.02	5.09	5.09
C <sub>3</sub> -H	4.58	4.63	4.53	4.57

<sup>a</sup>Orbital with the odd electron.

<sup>5</sup> Paddon-Row, M. N.; Houk, K. N. *J. Phys. Chem.* **1985**, 89, 3771.

**Chart 2.** Spin density and SOMO computed on the van der Waals surface, seen from two perspectives. Regions with the largest spin density are colored in blue. The SOMO orbital is displayed in the central column.





**Chart 3.** Optimized structures for the reaction of conformers **A1** and **A3** over the *exo*-face. The transition structure for **A3** ( $\text{TS}_{\text{A3x}}$ ) shows N inversion, hence being the same as for **A1** ( $\text{TS}_{\text{A1x}}$ ). Once the transition structure is reached, it undergoes a spontaneous N inversion upon optimization to the subsequent intermediate to alleviate the steric interactions with the *t*-butylisonitrile.

**Table 7.** NPA charge and spin densities of selected moieties or atoms.

	attack face	charge on $\text{Bu}^t\text{-NC}$ on the TS	charge on $\text{Bu}^t\text{-NC}$ on <b>B</b>	spin density on norbornyl $\text{C}_2$ on <b>A</b>	spin density on norbornyl $\text{C}_2$ on the TS	spin density on $\text{Bu}^t\text{-NC}^{\text{a}}$ on the TS
<b>A1</b>	<i>exo</i>	+0.05	+0.06	0.938	0.726	0.126 (0.129)
	<i>endo</i>	+0.04	+0.06	0.938	0.744	0.093 (0.136)
<b>A2</b>	<i>exo</i>	+0.06	+0.06	0.938	0.717	0.118 (0.142)
	<i>endo</i>	+0.04	+0.06	0.938	0.743	0.095 (0.136)
<b>A3</b>	<i>exo</i>	+0.05	+0.06	0.939	0.726	0.126 (0.129)
	<i>endo</i>	+0.04	+0.06	0.939	0.746	0.095 (0.136)
<b>A4</b>	<i>exo</i>	+0.06	+0.06	0.939	0.717	0.118 (0.142)
	<i>endo</i>	+0.04	+0.06	0.939	0.744	0.094 (0.136)

<sup>a</sup>Value for N is shown in parenthesis.



## 7. Cartesian Coordinates

### A1

H	0.00000000	0.00000000	0.00000000
C	1.09347840	0.00000000	0.00000000
C	2.48962349	1.98631418	0.00000000
C	3.16380360	0.16288582	1.44673581
C	3.67926982	1.18944814	0.46927990
C	1.63530067	0.44738397	1.38037419
C	1.65554263	1.09301508	-0.96661361
H	3.41287635	-0.87312728	1.17873679
H	1.43066010	-1.00903430	-0.25536498
H	3.53982078	0.33002500	2.46828323
H	1.05986846	0.13358971	2.24901946
N	1.61999127	1.91410500	1.20724074
C	1.43710342	2.79018648	2.22441232
O	1.02271321	2.50522988	3.33645819
H	2.27531758	0.68307477	-1.76899059
H	0.84918797	1.67893219	-1.42040290
H	2.67953102	2.99686008	-0.35479906
H	4.64430793	1.17042241	-0.02337139
C	1.73802269	4.26892593	1.86836544
F	3.06766551	4.44997330	1.67879978
F	1.34172889	5.08227797	2.84500104
F	1.11630864	4.64213162	0.72495077

### A2

H	0.00000000	0.00000000	0.00000000
C	1.09351527	0.00000000	0.00000000
C	2.48444326	1.98713252	0.00000000
C	3.16033450	0.16894628	1.45315414
C	3.67482553	1.19280733	0.47216445
C	1.63193977	0.44911717	1.38229052
C	1.65633920	1.09084425	-0.96879554
H	3.41141684	-0.86833292	1.19196750
H	1.43162933	-1.01014885	-0.24993943
H	3.52934759	0.34305147	2.47602398
H	1.05424910	0.10589414	2.23686369
N	1.61565832	1.91979039	1.20144043
C	1.49081158	2.93207704	2.09329813
O	1.82817846	4.08889763	1.90312980
H	2.27805400	0.67755717	-1.76778122
H	0.84954635	1.67229459	-1.42732559
H	2.66385603	3.00949610	-0.32852310
H	4.64156583	1.17272427	-0.01683630
C	0.81395161	2.53842188	3.43144484
F	-0.35399614	1.88391035	3.23174862
F	0.56860188	3.61376686	4.17552441
F	1.62214170	1.70871069	4.13997785

### A3

H	0.00000000	0.00000000	0.00000000
C	1.09378135	0.00000000	0.00000000
C	2.48885272	1.99011150	0.00000000
C	3.15354817	0.17511556	1.45902593
C	3.67359822	1.19384162	0.47510474
C	1.63063491	0.45795261	1.38577995
C	1.65880818	1.08773624	-0.97108568
H	3.39890028	-0.86266203	1.19604065

H	1.42965890	-1.01115097	-0.25015212
H	3.53209628	0.34913605	2.47807200
H	1.04124304	0.15027998	2.24717407
N	1.63971437	1.92398507	1.21798424
C	0.69843184	2.75676418	1.71614523
O	-0.14128718	2.45737734	2.55071224
H	2.27854883	0.67361657	-1.77163207
H	0.85624514	1.67684694	-1.42768179
H	2.68669147	2.99891185	-0.35529479
H	4.62007688	1.14039949	-0.04992138
C	0.75784055	4.20508674	1.16700929
F	-0.10215876	4.99257088	1.80785977
F	0.44141196	4.21920526	-0.15381667
F	1.99498058	4.73899377	1.28679001

#### A4

H	0.00000000	0.00000000	0.00000000
C	1.09368210	0.00000000	0.00000000
C	2.47348928	2.00216466	0.00000000
C	3.14602447	0.20309537	1.46894113
C	3.66319708	1.22237959	0.48459954
C	1.62026361	0.46725522	1.38568439
C	1.65948331	1.08545409	-0.97332099
H	3.40085259	-0.83414842	1.21290443
H	1.43189951	-1.01226301	-0.24257788
H	3.51449648	0.38440862	2.49047969
H	1.04507820	0.12882310	2.24393393
N	1.61848518	1.93834871	1.20916242
C	0.70346718	2.88087320	1.53296812
O	0.62643147	3.99369320	1.03681677
H	2.29030843	0.66879748	-1.76372392
H	0.85603699	1.66112164	-1.44554510
H	2.63805536	3.02229684	-0.34275323
H	4.61437922	1.17312392	-0.03193138
C	-0.27981356	2.46943302	2.65877721
F	-1.03141577	3.50073229	3.03521992
F	0.36976950	1.99541462	3.74678116
F	-1.10450796	1.48169276	2.22308979

#### A1-TSinv

H	0.00000000	0.00000000	0.00000000
C	1.09359850	0.00000000	0.00000000
C	2.48940991	1.99025955	0.00000000
C	3.15933240	0.16812564	1.45098350
C	3.67673814	1.19031187	0.46897571
C	1.63309230	0.45395909	1.38425496
C	1.65659137	1.09131554	-0.96930947
H	3.40533364	-0.86894892	1.18514602
H	1.43033308	-1.00997137	-0.25319213
H	3.53938398	0.33909228	2.47014771
H	1.04976806	0.14745746	2.25029446
N	1.63525524	1.91508983	1.20992815
C	0.99796810	2.81814277	1.97998298
O	0.32290440	2.56047242	2.96528600
H	2.27568353	0.67968587	-1.77151955
H	0.85114366	1.67884353	-1.42298831
H	2.68360950	2.99999444	-0.35403008
H	4.62825785	1.14728538	-0.04794296
C	1.16754730	4.28811028	1.51810333
F	0.49162700	5.11654523	2.31009646

F	2.47038256	4.65711621	1.52857612
F	0.71678348	4.45158141	0.24897065

### A1-TSrot

H	0.00000000	0.00000000	0.00000000
C	1.09293855	0.00000000	0.00000000
C	2.48433930	1.98117525	0.00000000
C	3.16240494	0.16855369	1.44284850
C	3.67196983	1.19881887	0.47529639
C	1.63562052	0.45747185	1.37382350
C	1.65574221	1.08813298	-0.96780378
H	3.39972995	-0.86845261	1.16482135
H	1.43438425	-1.00990879	-0.24791088
H	3.55459558	0.33209724	2.45658387
H	1.05586948	0.11901859	2.23478162
N	1.53510609	1.94436385	1.17877742
C	1.88682396	2.76099933	2.28462041
O	2.92275286	2.78355603	2.90622012
H	2.27986033	0.67526695	-1.76542231
H	0.85021351	1.67267064	-1.42282104
H	2.66868680	2.99588983	-0.35916050
H	4.69777000	1.33224776	0.15566694
C	0.73136419	3.71656589	2.66437960
F	1.05559139	4.49529659	3.70220601
F	0.42084144	4.50924740	1.61947081
F	-0.36426851	3.00343916	2.99514243

### A1-TSexo

H	0.00000000	0.00000000	0.00000000
C	1.09381518	0.00000000	0.00000000
C	2.44755026	2.01783360	0.00000000
C	3.16746082	0.19746807	1.42564634
C	3.68312723	1.27070835	0.47689361
C	1.63754786	0.45249001	1.37839588
C	1.65607749	1.09312749	-0.96812520
H	3.42620785	-0.82249329	1.11504734
H	1.43131990	-1.00978585	-0.25255169
H	3.54867847	0.33633760	2.44646689
H	1.07134707	0.12526756	2.24887244
N	1.58575854	1.91756424	1.20501870
C	1.25181669	2.80742220	2.15747229
O	0.86277517	2.53489948	3.28720851
H	2.30197021	0.68483039	-1.75080528
H	0.84691930	1.65147101	-1.45109773
H	2.60749110	3.03515813	-0.35063843
H	4.45822766	1.04239888	-0.24824424
C	1.30095506	4.29414527	1.70825764
C	4.85032021	2.72797905	1.64701709
N	4.74636110	2.73029930	2.82984970
C	4.79221933	2.98353322	4.25348990
C	6.27305470	3.08125700	4.66746762
H	6.76849024	3.90385695	4.14240796
H	6.34482148	3.26077165	5.74551473
H	6.80333402	2.15222139	4.43465713
C	4.05931132	4.31091877	4.52902801
H	3.00255766	4.23780565	4.26020906
H	4.12660644	4.54734588	5.59640820
H	4.51192660	5.12917134	3.96076564
C	4.09382911	1.82725600	4.99398115
H	4.59863131	0.87585861	4.79454727

H	4.12435850	2.01125688	6.07353279
H	3.04681958	1.74812590	4.68600777
F	0.63101607	4.47969588	0.54805895
F	0.75297390	5.07817483	2.63933551
F	2.57183826	4.71520334	1.50855012

### **A1-TSendo**

H	0.00000000	0.00000000	0.00000000
C	1.09397166	0.00000000	0.00000000
C	2.51574820	1.96535885	0.00000000
C	3.16441963	0.13323322	1.44708915
C	3.72724685	1.18618454	0.49333886
C	1.64195375	0.43303186	1.37973811
C	1.66282517	1.09666729	-0.95587394
H	3.39889117	-0.89362237	1.14103372
H	1.43513245	-1.00508846	-0.26420382
H	3.53764235	0.27426918	2.46919855
H	1.06343015	0.12116978	2.24724962
N	1.64946587	1.90482553	1.22070138
C	1.48710892	2.77394490	2.24402963
O	1.06821444	2.49419125	3.35741400
H	2.27065457	0.68290808	-1.76143109
H	0.85815494	1.70118281	-1.38558927
H	2.70983933	2.97725048	-0.34675497
H	4.60334933	1.75346087	0.79785711
C	1.83746396	4.24555284	1.90486201
C	4.69599582	0.10147452	-1.16986069
N	5.82119230	0.35086972	-1.45176548
C	7.18615597	0.76287642	-1.66893862
C	8.08094243	-0.48867055	-1.59268511
H	7.78988344	-1.21969079	-2.35322920
H	9.12615898	-0.20792408	-1.76001803
H	8.00187663	-0.96266133	-0.60926201
C	7.27189643	1.40565991	-3.06615425
H	6.62148309	2.28372752	-3.13013804
H	8.30124622	1.72080261	-3.26693986
H	6.96834888	0.69322788	-3.83935464
C	7.57867568	1.77865150	-0.57837821
H	7.49747494	1.33069416	0.41710758
H	8.61402919	2.10384251	-0.72723505
H	6.93109280	2.66029355	-0.61724537
F	1.23364853	4.66033395	0.76688755
F	1.47286611	5.06179204	2.89184937
F	3.17610251	4.38168805	1.71906193

### **A2-TSexo**

H	0.00000000	0.00000000	0.00000000
C	1.09397709	0.00000000	0.00000000
C	2.45354668	2.01336815	0.00000000
C	3.16344335	0.20364075	1.43885597
C	3.68525313	1.26280634	0.47287287
C	1.63350412	0.45398022	1.37972275
C	1.65712868	1.09091245	-0.96914372
H	3.41967961	-0.82271328	1.14933362
H	1.43249052	-1.01050379	-0.24792422
H	3.54578739	0.37092250	2.45404896
H	1.06641339	0.10200572	2.23781866
N	1.59728499	1.92396941	1.20226018
C	1.20107954	2.94438873	1.97880449
O	1.35984464	4.13657626	1.73849030

H	2.30013764	0.67873740	-1.75224282
H	0.84832954	1.64903418	-1.45358767
H	2.59962060	3.03855827	-0.33541384
H	4.44560581	1.00235258	-0.25880475
C	0.45497318	2.52364590	3.27150927
C	4.91609966	2.61076985	1.66207952
N	4.86398000	3.78528157	1.50363568
C	4.90984367	5.22814651	1.46398429
C	4.30140922	5.75753603	2.77690755
H	4.86996351	5.39527141	3.63960607
H	4.32947858	6.85265324	2.77688348
H	3.26187637	5.43257253	2.87191472
C	6.38586286	5.64919035	1.33142842
H	6.82444410	5.24704273	0.41233841
H	6.45660533	6.74167038	1.29977981
H	6.97107695	5.28606671	2.18206388
C	4.08942400	5.72206040	0.25679450
H	3.04546551	5.41443463	0.35987894
H	4.13096503	6.81574624	0.20634708
H	4.49546159	5.32025495	-0.67809827
F	1.26027139	1.78845037	4.07578226
F	0.04916440	3.59222270	3.95489479
F	-0.63088975	1.76459509	2.98850863

## A2-TSendo

H	0.00000000	0.00000000	0.00000000
C	1.09405176	0.00000000	0.00000000
C	2.51776804	1.95922776	0.00000000
C	3.15918254	0.13182016	1.45850881
C	3.72614096	1.17207109	0.49328613
C	1.63828147	0.43339996	1.38251812
C	1.66460262	1.09370123	-0.95806042
H	3.39150648	-0.90054338	1.16937539
H	1.43530977	-1.00637903	-0.25955440
H	3.52358883	0.28804269	2.48160794
H	1.05429871	0.09704147	2.23572679
N	1.65364976	1.90833045	1.21434087
C	1.53918223	2.91555915	2.10868096
O	1.89985874	4.06960842	1.93195413
H	2.27076674	0.67524359	-1.76196298
H	0.86050546	1.69822710	-1.38867725
H	2.70955293	2.98164296	-0.31916623
H	4.61338653	1.72800546	0.78557410
C	0.84906844	2.52409643	3.44117649
C	4.67165128	0.04451721	-1.14733922
N	5.82497869	0.20316090	-1.37702401
C	7.22672920	0.50787604	-1.52679036
C	8.02864600	-0.75792660	-1.16980403
H	7.75808129	-1.58708872	-1.83076501
H	9.10036652	-0.56069759	-1.27796672
H	7.83410978	-1.06166119	-0.13638079
C	7.47373892	0.90984764	-2.99304946
H	6.88590080	1.79454948	-3.25710698
H	8.53399773	1.14067233	-3.14088893
H	7.19622602	0.09557882	-3.66945021
C	7.58923893	1.66656627	-0.57739210
H	7.39740368	1.39026180	0.46432397
H	8.65183836	1.91251863	-0.67884816
H	7.00374940	2.56076131	-0.81362184
F	1.63465408	1.66931443	4.14665467
F	0.62503685	3.59759319	4.19655576

F	-0.33294667	1.89845543	3.23324317
---	-------------	------------	------------

### A3-TSendo

H	0.00000000	0.00000000	0.00000000
C	1.09397166	0.00000000	0.00000000
C	2.51574820	1.96535885	0.00000000
C	3.16441963	0.13323322	1.44708915
C	3.72724685	1.18618454	0.49333886
C	1.64195375	0.43303186	1.37973811
C	1.66282517	1.09666729	-0.95587394
H	3.39889117	-0.89362237	1.14103372
H	1.43513245	-1.00508846	-0.26420382
H	3.53764235	0.27426918	2.46919855
H	1.06343015	0.12116978	2.24724962
N	1.64946587	1.90482553	1.22070138
C	0.61894085	2.66363026	1.65792275
O	-0.28278025	2.28695381	2.39166206
H	2.27065457	0.68290808	-1.76143109
H	0.85815494	1.70118281	-1.38558927
H	2.70983933	2.97725048	-0.34675497
H	4.60334933	1.75346087	0.79785711
C	0.60859026	4.11566264	1.11486835
C	4.69599582	0.10147452	-1.16986069
N	5.82119230	0.35086972	-1.45176548
C	7.18615597	0.76287642	-1.66893862
C	8.08094243	-0.48867055	-1.59268511
H	7.78988344	-1.21969079	-2.35322920
H	9.12615898	-0.20792408	-1.76001803
H	8.00187663	-0.96266133	-0.60926201
C	7.27189643	1.40565991	-3.06615425
H	6.62148309	2.28372752	-3.13013804
H	8.30124622	1.72080261	-3.26693986
H	6.96834888	0.69322788	-3.83935464
C	7.57867568	1.77865150	-0.57837821
H	7.49747494	1.33069416	0.41710758
H	8.61402919	2.10384251	-0.72723505
H	6.93109280	2.66029355	-0.61724537
F	0.75115497	4.15403327	-0.23042913
F	-0.52699318	4.73481478	1.43176416
F	1.63745834	4.82594492	1.64584593

### A4-TSendo

H	0.00000000	0.00000000	0.00000000
C	1.09405176	0.00000000	0.00000000
C	2.51776804	1.95922776	0.00000000
C	3.15918254	0.13182016	1.45850881
C	3.72614096	1.17207109	0.49328613
C	1.63828147	0.43339996	1.38251812
C	1.66460262	1.09370123	-0.95806042
H	3.39150648	-0.90054338	1.16937539
H	1.43530977	-1.00637903	-0.25955440
H	3.52358883	0.28804269	2.48160794
H	1.05429871	0.09704147	2.23572679
N	1.65364976	1.90833045	1.21434087
C	0.70940626	2.85373271	1.41946389
O	0.78445161	4.02277991	1.07183408
H	2.27076674	0.67524359	-1.76196298
H	0.86050546	1.69822710	-1.38867725
H	2.70955293	2.98164296	-0.31916623
H	4.61338653	1.72800546	0.78557410

C	-0.57356703	2.34577793	2.12728159
C	4.67165128	0.04451721	-1.14733922
N	5.82497869	0.20316090	-1.37702401
C	7.22672920	0.50787604	-1.52679036
C	8.02864600	-0.75792660	-1.16980403
H	7.75808129	-1.58708872	-1.83076501
H	9.10036652	-0.56069759	-1.27796672
H	7.83410978	-1.06166119	-0.13638079
C	7.47373892	0.90984764	-2.99304946
H	6.88590080	1.79454948	-3.25710698
H	8.53399773	1.14067233	-3.14088893
H	7.19622602	0.09557882	-3.66945021
C	7.58923893	1.66656627	-0.57739210
H	7.39740368	1.39026180	0.46432397
H	8.65183836	1.91251863	-0.67884816
H	7.00374940	2.56076131	-0.81362184
F	-0.29936290	2.00232131	3.41271777
F	-1.51493927	3.28744585	2.14350343
F	-1.08340155	1.24771398	1.52218080

### B1-exo

H	0.00000000	0.00000000	0.00000000
C	1.09397331	0.00000000	0.00000000
C	2.45150779	2.01225030	0.00000000
C	3.15238345	0.18712382	1.45521969
C	3.73886481	1.26371224	0.46950981
C	1.63484919	0.45799790	1.38007777
C	1.66173789	1.09299431	-0.96420032
H	3.40625983	-0.83558541	1.16235260
H	1.42941774	-1.01060614	-0.25294486
H	3.52595492	0.35333305	2.46964779
H	1.05392176	0.13896231	2.24347672
N	1.62852920	1.92474094	1.22258867
C	0.69670014	2.74476725	1.76028586
O	-0.10750008	2.42648005	2.62246695
H	2.29796492	0.68305078	-1.75502628
H	0.85635471	1.65969040	-1.44116254
H	2.63261557	3.02791954	-0.33974869
H	4.23001643	0.78324965	-0.38448385
C	0.70281667	4.19858523	1.21855702
C	4.75340456	2.13785757	1.14917027
N	4.72155625	3.36287192	1.31302470
C	5.67849793	4.23042106	2.02727444
C	4.96051611	4.71068968	3.30213272
H	4.77281620	3.87004983	3.97919898
H	5.57421247	5.44885630	3.83049719
H	3.99833217	5.16691762	3.05071831
C	6.97912929	3.49168050	2.37988063
H	7.47973340	3.13226069	1.47439046
H	7.66494913	4.16092630	2.91165767
H	6.77224384	2.62652306	3.01794038
C	5.96480371	5.42401618	1.09982442
H	5.03352697	5.93314446	0.83145984
H	6.62607981	6.14315149	1.59570657
H	6.45105963	5.09045781	0.17630131
F	0.41019276	4.20668130	-0.10821118
F	-0.20968870	4.93766236	1.84655489
F	1.90624111	4.79469458	1.36525453

**B1-endo**

H	0.00000000	0.00000000	0.00000000
C	1.09380201	0.00000000	0.00000000
C	2.42138579	2.02897653	0.00000000
C	3.16444566	0.20189907	1.42397417
C	3.73568343	1.34616751	0.50415384
C	1.63557958	0.45445208	1.37284446
C	1.66133179	1.09253133	-0.96282290
H	3.42214078	-0.79529730	1.05475900
H	1.43359815	-1.00852710	-0.25335588
H	3.55098518	0.30112079	2.44233031
H	1.07910265	0.11957616	2.24640245
N	1.58288367	1.92085959	1.21309354
C	1.33547281	2.78796016	2.22264313
O	0.89930807	2.48866480	3.32286805
H	2.33590467	0.68712220	-1.72078906
H	0.85705112	1.63750931	-1.46467400
H	2.55511049	3.04820769	-0.35391669
H	4.26928477	2.08031499	1.12049448
C	1.61427769	4.27497375	1.88415012
C	4.62340893	0.82260171	-0.58249051
N	5.80644066	0.62406613	-0.83708472
C	7.10089193	0.82581519	-0.13022872
C	7.67138954	-0.57900058	0.12995608
H	7.74108466	-1.14337790	-0.80500248
H	8.67218686	-0.50716282	0.57090983
H	7.03102738	-1.13902756	0.82048074
C	8.00916688	1.59385269	-1.10507898
H	7.60266188	2.58933077	-1.31429556
H	9.01139233	1.71412781	-0.67854319
H	8.09381756	1.05445849	-2.05339320
C	6.96051909	1.60024631	1.19007512
H	6.31471114	1.07196444	1.89988741
H	7.94422489	1.71605705	1.65998131
H	6.55262808	2.60303679	1.02343857
F	1.01730298	4.65028394	0.72984141
F	1.18383756	5.07328438	2.85732334
F	2.94901375	4.47828602	1.72929578

**B2-exo**

H	0.00000000	0.00000000	0.00000000
C	1.09385131	0.00000000	0.00000000
C	2.44394169	2.01376468	0.00000000
C	3.15512042	0.19067488	1.45448913
C	3.73842635	1.26535883	0.46548115
C	1.63292635	0.45504001	1.37871994
C	1.65995765	1.09430805	-0.96402255
H	3.41478053	-0.83347327	1.17082383
H	1.43103798	-1.01063648	-0.25004811
H	3.51968326	0.36627578	2.47094765
H	1.06375312	0.10148117	2.23472472
N	1.61040384	1.92244729	1.20765294
C	1.21117336	2.94746656	1.99066945
O	1.35101051	4.13474159	1.74345145
H	2.30127885	0.68311673	-1.74976588
H	0.85162919	1.65054826	-1.44791578
H	2.60581103	3.04178912	-0.31488111
H	4.23172463	0.78310428	-0.38643503
C	0.49792739	2.51450797	3.29822870
C	4.74704072	2.15041562	1.14326362
N	4.71016316	3.37963105	1.26597854



C	5.62708035	4.28595043	1.98052059
C	4.84471607	4.81348826	3.19781067
H	4.65085837	4.00393992	3.91048403
H	5.41796584	5.59380711	3.71105262
H	3.88153775	5.22648891	2.88285119
C	6.91660208	3.57581189	2.42192044
H	7.46247844	3.18629068	1.55578814
H	7.57011113	4.27363239	2.95759265
H	6.68846252	2.73437712	3.08412893
C	5.94522635	5.44047323	1.01462683
H	5.02356876	5.93201038	0.68744251
H	6.58224335	6.18409982	1.50627184
H	6.47117129	5.07087582	0.12722267
F	1.32328181	1.76685592	4.07412796
F	0.11418504	3.57515813	4.00387165
F	-0.59689230	1.75929189	3.03804783

### B2-endo

H	0.00000000	0.00000000	0.00000000
C	1.09386961	0.00000000	0.00000000
C	2.40956220	2.03254644	0.00000000
C	3.16108624	0.21524077	1.43200484
C	3.72739996	1.36130931	0.51257863
C	1.63106524	0.45618668	1.37423487
C	1.66203242	1.08982154	-0.96437826
H	3.42856048	-0.78182913	1.06932928
H	1.43427457	-1.00975980	-0.24775856
H	3.53603957	0.32320920	2.45366312
H	1.07422092	0.08995111	2.23348172
N	1.56970889	1.92823279	1.20803203
C	1.44500661	2.92171271	2.12127422
O	1.77255699	4.08516500	1.95076021
H	2.34275018	0.68144585	-1.71510084
H	0.85835896	1.62671309	-1.47570018
H	2.52871224	3.06305355	-0.32888707
H	4.25265785	2.09955317	1.13130684
C	0.79556691	2.49494914	3.46278808
C	4.62308415	0.83937742	-0.56828353
N	5.80958956	0.69987661	-0.84481859
C	7.10818306	1.01064087	-0.18719364
C	7.81423781	-0.34009766	0.02169102
H	7.89896222	-0.87804174	-0.92747745
H	8.82028059	-0.18570121	0.42822515
H	7.25352426	-0.96897324	0.72210312
C	7.89968114	1.87383565	-1.18400681
H	7.39593159	2.83137682	-1.35529639
H	8.90489752	2.07826106	-0.79813429
H	7.99142224	1.35984785	-2.14569387
C	6.95502063	1.74714572	1.15315672
H	6.37562131	1.15639646	1.87129651
H	7.94271868	1.92870855	1.59312193
H	6.46709277	2.71901419	1.02320813
F	1.63698655	1.67662119	4.14682470
F	0.53711253	3.55446590	4.22479382
F	-0.35779135	1.81401379	3.27401383

### B3-endo

H	0.00000000	0.00000000	0.00000000
C	1.09380201	0.00000000	0.00000000
C	2.42138579	2.02897653	0.00000000

C	3.164444566	0.20189907	1.42397417
C	3.73568343	1.34616751	0.50415384
C	1.63557958	0.45445208	1.37284446
C	1.66133179	1.09253133	-0.96282290
H	3.42214078	-0.79529730	1.05475900
H	1.43359815	-1.00852710	-0.25335588
H	3.55098518	0.30112079	2.44233031
H	1.07910265	0.11957616	2.24640245
N	1.58288367	1.92085959	1.21309354
C	1.33547281	2.78796016	2.22264313
O	1.51269969	3.99503537	2.17937292
H	2.33590467	0.68712220	-1.72078906
H	0.85705112	1.63750931	-1.46467400
H	2.55511049	3.04820769	-0.35391669
H	4.26928477	2.08031499	1.12049448
C	0.81925118	2.13261701	3.52937941
C	4.62340893	0.82260171	-0.58249051
N	5.80644066	0.62406613	-0.83708472
C	7.10089193	0.82581519	-0.13022872
C	7.67138954	-0.57900058	0.12995608
H	7.74108466	-1.14337790	-0.80500248
H	8.67218686	-0.50716282	0.57090983
H	7.03102738	-1.13902756	0.82048074
C	8.00916688	1.59385269	-1.10507898
H	7.60266188	2.58933077	-1.31429556
H	9.01139233	1.71412781	-0.67854319
H	8.09381756	1.05445849	-2.05339320
C	6.96051909	1.60024631	1.19007512
H	6.31471114	1.07196444	1.89988741
H	7.94422489	1.71605705	1.65998131
H	6.55262808	2.60303679	1.02343857
F	1.60307055	1.10209315	3.92093133
F	0.76866895	3.02014086	4.51901953
F	-0.43171609	1.63572829	3.34224691

#### B4-endo

H	0.00000000	0.00000000	0.00000000
C	1.09412655	0.00000000	0.00000000
C	2.40834350	2.04064186	0.00000000
C	3.15152720	0.23340746	1.44078027
C	3.72078087	1.37864884	0.52078647
C	1.62398091	0.46845657	1.37724645
C	1.66515503	1.08710419	-0.96691918
H	3.41813165	-0.76319762	1.07719014
H	1.43472564	-1.01108686	-0.24320457
H	3.52960857	0.34167538	2.46110250
H	1.07026241	0.10602078	2.23997209
N	1.58423962	1.93863833	1.21687287
C	0.73110920	2.89020052	1.65718621
O	0.66673661	4.03447154	1.23648079
H	2.34669524	0.67591591	-1.71559818
H	0.86328199	1.62396919	-1.48166561
H	2.51481633	3.07005485	-0.33681337
H	4.24183772	2.11616389	1.14325625
C	-0.19434907	2.44087710	2.81706830
C	4.61866922	0.85181451	-0.55698836
N	5.80479302	0.75376641	-0.85171811
C	7.10221815	1.15660717	-0.24524672
C	7.87059756	-0.14763514	0.02907439
H	7.95674454	-0.74090656	-0.88637822
H	8.87805209	0.07503244	0.39861830

H	7.35426568	-0.75351072	0.78196210
C	7.83438975	1.98836999	-1.31184310
H	7.28797857	2.91298065	-1.52768444
H	8.83920703	2.25533166	-0.96512310
H	7.92457060	1.42072420	-2.24301491
C	6.94761604	1.96799937	1.05105718
H	6.41673456	1.39694372	1.82065020
H	7.93626695	2.22314115	1.45055911
H	6.40949886	2.90552796	0.87474854
F	0.51437510	1.91999648	3.84692718
F	-0.91064213	3.46309835	3.27709017
F	-1.05180839	1.47772463	2.39433522

### TS<sub>fragmentation-exo</sub>

H	-3.17913400	2.26566300	-0.30148700
C	-2.10085300	2.42380800	-0.39462700
C	-0.46158600	1.32120000	1.01630600
C	0.03394300	1.46874300	-1.36472200
C	0.72938900	1.61993100	0.04140500
C	-1.42986500	1.15857000	-0.98780500
C	-1.42018000	2.53925900	1.00833300
H	0.12406500	2.37277200	-1.97324300
H	-1.94204500	3.30418100	-1.02517700
H	0.47192500	0.63527600	-1.91933500
H	-1.99683100	0.65205300	-1.76494200
N	-1.22056800	0.33852700	0.22741900
C	-1.96847100	-0.65195300	0.77572700
O	-1.92560900	-1.00822800	1.94062600
H	-0.88656300	3.48433100	1.15166000
H	-2.15256900	2.44394400	1.81524000
H	-0.17365900	0.93895000	1.99264600
H	1.08145100	2.64612000	0.19588100
C	-2.91654000	-1.37136200	-0.21794000
C	1.87836800	0.71911500	0.20016200
N	2.50622200	-0.15134000	0.72217500
C	4.24817900	-0.66444200	-0.08339900
C	3.78960500	-1.62640700	-1.14858800
H	3.16347700	-1.12307200	-1.89554600
H	4.65011400	-2.06289000	-1.68068800
H	3.21215200	-2.45113700	-0.71667900
C	4.82296600	0.63037100	-0.58654000
H	5.12865900	1.28544200	0.23703200
H	5.70591100	0.45595900	-1.22096400
H	4.08387600	1.16955600	-1.19587900
C	4.91456100	-1.28343200	1.11554300
H	4.29606500	-2.08475400	1.53367400
H	5.89061900	-1.71693200	0.84596800
H	5.08622200	-0.54070900	1.90229700
F	-2.26813600	-1.76923700	-1.33632800
F	-3.47660100	-2.43796800	0.34527700
F	-3.90810100	-0.52831000	-0.60847700

### TS<sub>fragmentation-endo</sub>

H	-1.98172700	3.16015800	-0.58803700
C	-1.03928900	2.60592800	-0.61745200
C	-0.38768500	1.03049100	1.10080200
C	0.04627600	0.40658700	-1.21750300
C	0.68008500	0.28916800	0.22047600
C	-1.30164500	1.11716700	-0.93301700
C	-0.37504700	2.54117200	0.79553800

H	0.67330800	0.98066000	-1.90511300
H	-0.39631100	3.06832200	-1.37206000
H	-0.11680900	-0.58650500	-1.64447800
H	-2.08213300	0.93050200	-1.66673500
N	-1.62494000	0.60992300	0.42203300
C	-2.36971200	-0.45271100	0.81791500
O	-2.27620100	-1.01820500	1.89501000
H	0.64427300	2.93580500	0.80820600
H	-0.96494600	3.08469700	1.53837000
H	-0.37506800	0.74720500	2.15121400
H	0.68710400	-0.76330200	0.53254300
C	-3.43465400	-0.91872300	-0.20766500
C	2.04493600	0.83199400	0.30292500
N	3.24044500	0.84124100	0.27286800
C	4.32381000	-0.72875100	-0.09226500
C	5.06234700	-0.26925600	-1.32551500
H	5.55882600	0.69035600	-1.14766600
H	5.83462100	-1.00047800	-1.61320000
H	4.38580200	-0.15036600	-2.17956200
C	5.15703700	-0.78469200	1.16434900
H	4.54563600	-1.01961600	2.04278300
H	5.93478700	-1.56079600	1.08324600
H	5.65685600	0.17307600	1.34285700
C	3.38798200	-1.89305600	-0.30139800
H	2.68739000	-1.70569500	-1.12417100
H	3.95211300	-2.80319700	-0.56251800
H	2.81393300	-2.12071400	0.60404000
F	-2.82714300	-1.47366600	-1.28856000
F	-4.24360600	-1.82878300	0.32726100
F	-4.18738900	0.11083300	-0.65728400

## 8. Reference 35

*Gaussian 03*, Revision B.03, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2003**.

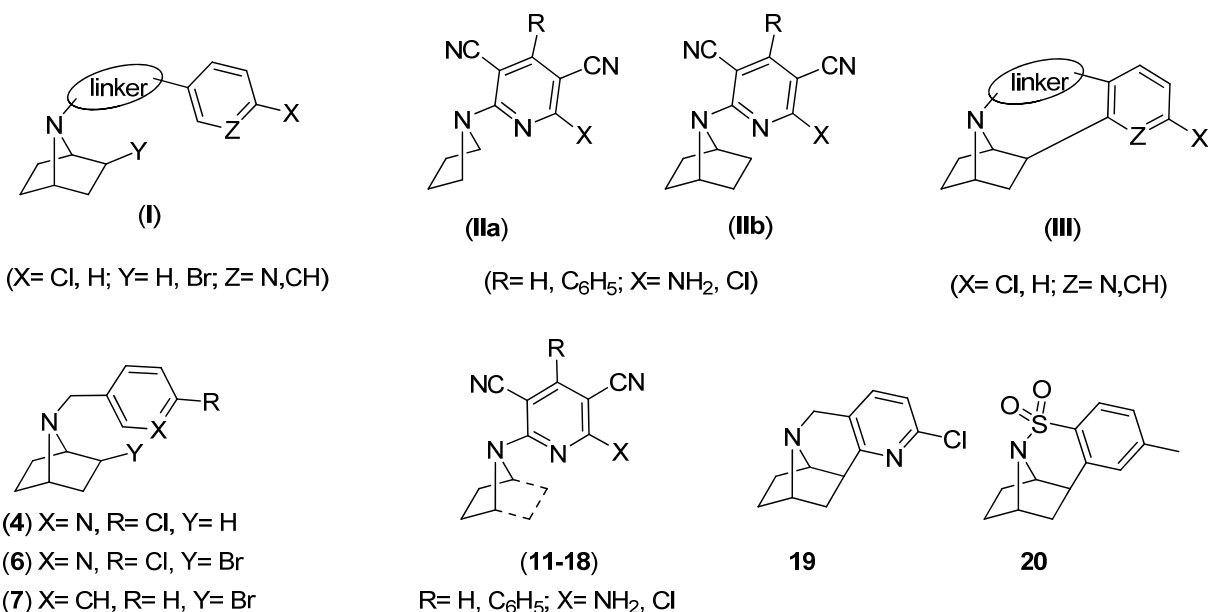
# Synthesis of *N*-Arylmethyl-, *N*-Aryl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane Derivatives, and Conformationally Constrained Epibatidine Analogues

Elena Gómez-Sánchez,<sup>a</sup> Mónica Álvarez-Pérez,<sup>a</sup> María L. Jimeno,<sup>b</sup> Elena Soriano,<sup>a</sup> and José Marco-Contelles<sup>\*,a</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Radicales Libres, IQOG (CSIC), C/Juan de la Cierva 3, 28006-Madrid, Spain

<sup>b</sup>Centro de Química Orgánica "Lora Tamayo" (CSIC), C/Juan de la Cierva 3, 28006-Madrid, Spain

## TOC



**Abstract:** The synthesis of new compounds bearing the *N*-arylmethyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (**I**), *N*-aryl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (**II**) skeleton, as well as the preparation of some conformationally constrained epibatidine analogues (**III**) is described. In this work, we will show the scope and limitations of two strategies for the preparation of *N*-arylmethyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives. *Route a* is based on the deprotection of *N*-protected, *N*-(arylmethyl)cyclohex-3-enamines, bromination of the resulting secondary cyclohex-3-enamines, followed by base-promoted cyclization, while *route b* proceeds by bromination of *N*-protected, *N*-(arylmethyl)cyclohex-3-enamines followed by deprotection and by base-mediated cyclization. *Route b* was preferred in terms of efficiency and chemical yields. In these protocols we have observed high stereoselective bromination on intermediates **26**, **29**, and **35**, leading to major *trans*-3-*cis*-4-dibromides **31**, **33**, and **37**, whose mild base-mediated heterocyclization (on compound **31**), or the two-step acid hydrolysis plus base-promoted cyclization (on compounds **33**, **37**), gave products **6** and **7** in good yield. Consequently, we conclude that very interestingly, but not unexpectedly, the *trans*-3-*cis*-4-

dibromide intermediates **31** and **38** easily afforded the *exo*-2-bromo-7-azabicyclo[2.2.1]heptanes **6** and **7**, respectively. Compound **4** was obtained by partial tributyltin hydride reduction of bromide **6**. The reactions of pyrrolidine (**8**) and 7-azabicyclo[2.2.1]heptane (**5**) with 6-amino-2-chloropyridine-3,5-dicarbonitrile (**9**) and 6-amino-2-chloro-4-phenylpyridine-3,5-dicarbonitrile (**10**) afforded the corresponding *N*-aryl-7-azabicyclo[2.2.1]heptanes (**11-14**) in good yield, whose chlorination gave new epibatidine heterocyclic analogues (**15-18**). Finally, the synthesis and reactivity of the 7-azabicyclo[2.2.1]-hept-2-yl radical has been investigated in inter- and intramolecular reaction processes. We will present the synthesis and intramolecular free radical cyclization of several radical precursors (**42-45**). In overall, the *N*-arylmethyl and the *N*-sulfonyl functional motifs were the only to afford cyclized products **19** and **20** in low and moderate yields, respectively, when incorporated in the radical precursors. In the accompanying paper a detailed mechanistic investigation *via* DFT analysis has been carried out to explain the results observed in this work.

**Key Words:** Epibatidine, *N*-arylmethyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptanes, *N*-aryl-7-azabicyclo[2.2.1]heptanes, *N*-(arylmethyl)cyclohex-3-enamines, selective bromination, intramolecular heterocyclization, epibatidine heterocyclic analogues, 7-azabicyclo[2.2.1]-hept-2-yl radical, inter- and intramolecular free radical reactions, conformationally constrained epibatidine analogues.

---

\*Address for correspondence at the Instituto de Química Orgánica (CSIC):  
 José Marco-Contelles (e-mail: [jqoc21@iqog.csic.es](mailto:jqoc21@iqog.csic.es)). Tel.: +34 915622900; Fax: +34915644853.

## Introduction

Epibatidine (**1**)<sup>1</sup> (Chart 1), an alkaloid isolated from the skin of the Ecuadorian poison frog *Epipedobates tricolor*,<sup>2</sup> is a powerful analgesic agent 200 times more potent than morphine, with high affinity for the nicotinic acetylcholine receptor (nAChR).<sup>3</sup> Epibatidine strongly binds at  $\alpha 4\beta 2$  subtype nAChRs, showing values several times higher than nicotine (**2**)<sup>2</sup> (Chart 1). However, the toxic effects associated with this drug have hampered its clinical application.<sup>4</sup>

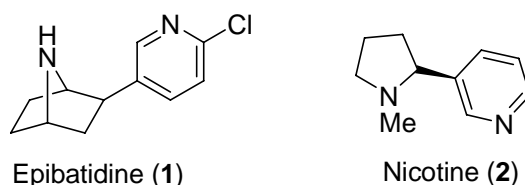


Chart 1. Structure of epibatidine (**1**) and nicotine (**2**).

In the last times a number of methodologies have been reported for the total synthesis of epibatidine and 7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives.<sup>5a</sup> In the search for epibatidine-type

compounds devoid of secondary effects, a number of structure-activity relationship studies have been reported. Thus, a great attention has been paid to the synthesis and biological evaluation of epibatidine analogues,<sup>5b</sup> either heterocyclic<sup>6</sup> or conformationally constrained.<sup>7</sup>

In this context, Trudell and co-workers reported the synthesis and biological evaluation of a series of *N*-arylalkyl- and *N*-aryl-7-azabicyclo[2.2.1]heptanes.<sup>8</sup> In the *N*-arylalkyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane family, two new nAChR agonists (**3** and **4**; Figure 1) have been identified. In the *in vitro* [<sup>3</sup>H]cytisine binding assay, *N*-(3-pyridylmethyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (**4**) showed a potent affinity ( $K_i$  = 98 nM), and both compounds (**3**, **4**) were found to elicit moderately potent nicotinic agonist activity in  $\alpha 4\beta 2$  subtype nACRs; in addition, and like epibatidine, in the tail-flick and hotplate tests, these compounds produced dose-dependent analgesic activity. Conversely, compounds belonging to the *N*-aryl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane family showed low binding affinities, probably due to the reduced basicity of the bridging nitrogen atom of the 7-azabicyclo[2.2.1]heptane moiety.<sup>8</sup> Consequently, compounds bearing the *N*-arylalkyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane and the *N*-aryl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane skeleton are of interest, and have been synthesized by *N*-alkylation of 7-azabicyclo[2.2.1]heptane (**5**) with arylalkyl halides,<sup>8</sup> and by palladium-bisimidazol-2-ylidene complex catalyzed amination reactions on halogenated heteroaryl derivatives, respectively.<sup>9</sup> The synthesis of precursor **5** (Figure 1) has been described several times,<sup>10</sup> but the four-step sequence starting from *trans*-4-aminocyclohexanol seems to be the most attractive and efficient (53% overall yield).<sup>9</sup> On the other hand, the synthesis of conformationally constrained epibatidine analogues has been approached by intramolecular reductive Heck reaction,<sup>6b,7a</sup> intramolecular S<sub>N</sub>2 reactions,<sup>7b</sup> or by intramolecular 5-*exo* or 6-*endo* free radical cyclizations from suitable 7-azanorbornene precursors.<sup>7c</sup>

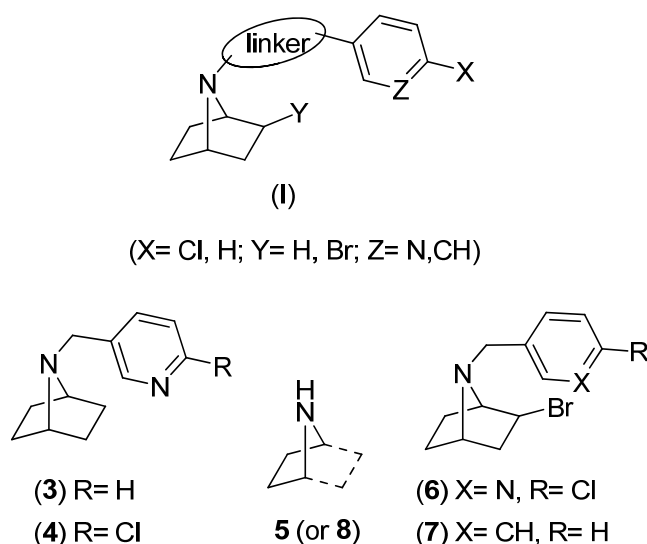
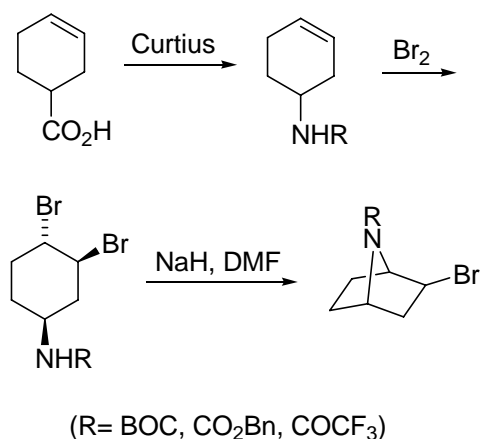


Figure 1. Structure of the target molecules (I), the reference products (3, 4, 6, 7), and precursors (5, 8).

We have recently described the synthesis of diversely functionalized 7-substituted *exo*-2-bromo-7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives<sup>11a</sup> by following a potent and simple methodology that has proven very useful for the synthesis of heterocyclic analogues.<sup>12a</sup> This method is based on a four-step, simple synthetic sequence, starting from readily available cyclohex-3-enecarboxylic acid, Curtius reaction, stereoselective bromination leading to major 7-*trans*-butyl (benzyl) 7-(*cis*-3,*trans*-4-dibromocyclohex-1-yl)carbamates (or 2,2,2-trifluoroacetamides), followed by NaH-mediated intramolecular cyclization (Scheme 1).<sup>11b,c</sup>



Scheme 1



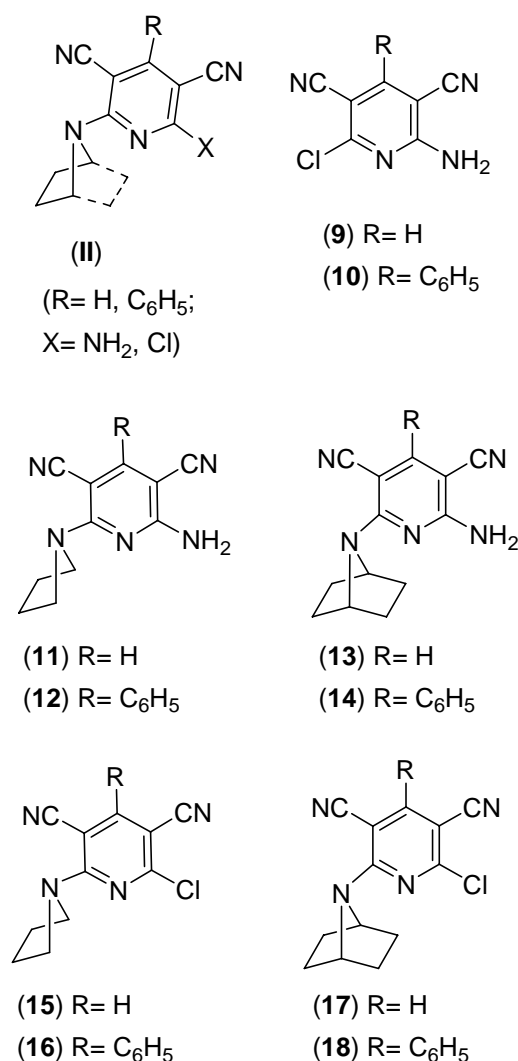


Figure 2. The target molecules (II), the lead compounds (11-18), and some intermediates (9, 10).

Our current interest in the synthesis and biological evaluation of new epibatidine analogues,<sup>12a</sup> prompted us to apply this strategy to prepare intermediates for the synthesis of epibatidine analogues of type **I** (*N*-aryl-7-azabicyclo[2.2.1]heptanes) (Figure 1), **II** (*N*-aryl-7-azabicyclo[2.2.1]heptanes) (Figure 2), and **III** (*conformationally constrained epibatidine analogues*) (Figure 3). As a result, in this manuscript we will show the results that we have obtained in the synthesis of *N*-aryl-7-azabicyclo[2.2.1]heptanes **4**, **6** and **7** (Figure 1). In addition, we will present the reactions of 7-azabicyclo[2.2.1]heptane (**5**) and pyrrolidine (**8**) with 6-amino-2-chloropyridine-3,5-dicarbonitrile (**9**)<sup>13</sup> and 6-amino-2-chloro-4-phenylpyridine-3,5-dicarbonitrile (**10**)<sup>14</sup> leading to *N*-aryl-7-azabicyclo[2.2.1]heptanes (**11-14**); subsequent chlorination of these 2-aminopyridines gave the epibatidine heterocyclic analogues **15-18** (Figure 2). Compounds **11-18** have been selected and designed as they

incorporate structural {the pyrrolidine and the 7-azabicyclo[2.2.1]heptane heterocyclic ring system, respectively}, or functional groups (the pyridine or 2-chloropyridine) already present in the biologically active epibatidine (**1**) or nicotine (**2**) (Chart 1). Finally, we will show the synthesis of the conformationally constrained epibatidine analogues **19** and **20** (Figure 3).

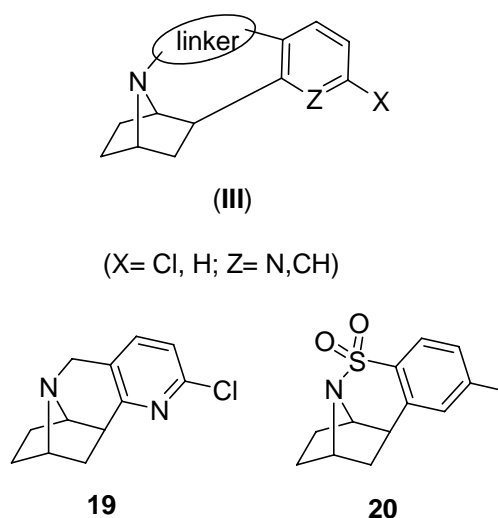


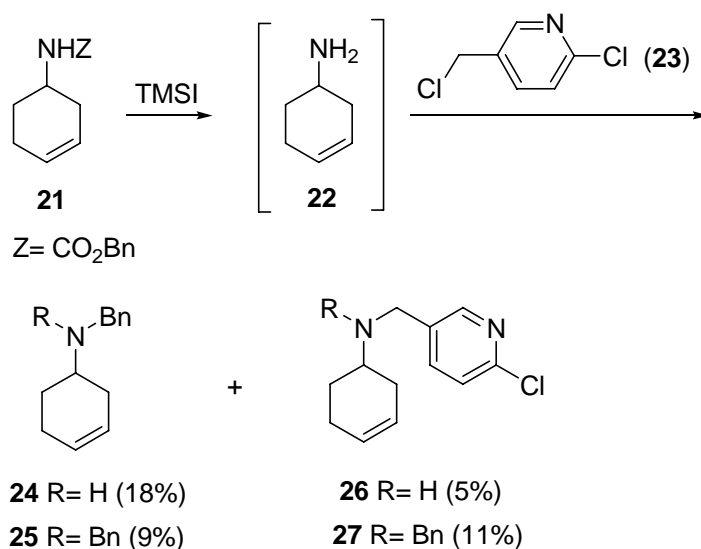
Figure 3. Conformationally constrained epibatidine analogues (III) and target molecules (**19**, **20**).

Simultaneously, we have extensively used computational chemistry (DFT-based analyses) to explain the observed stereoselectivities during some bromination reactions, as well as the mechanism of the heterocyclization and the intramolecular free radical reactions.<sup>12b</sup>

## Results and Discussion

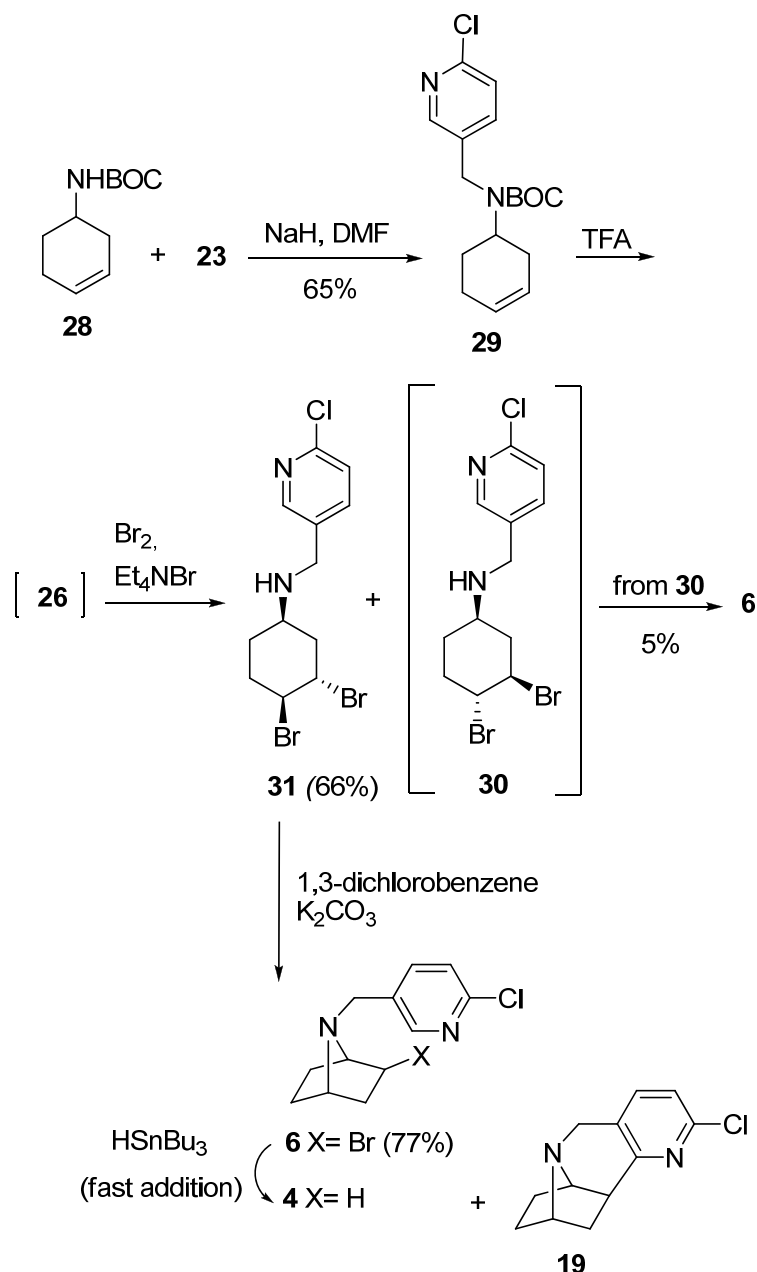
### 1. The synthesis of *N*-arylmethyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptanes **4**, **6** and **7**.

According to our plan, in the first exploratory experiments we reacted carbamate **21**<sup>11a</sup> with trimethylsilyl iodide to give amine **22**,<sup>15a</sup> that without isolation was alkylated with commercial 2-chloro-5-(chloromethyl)pyridine (**23**) (Scheme 2). Unfortunately, a complex reaction took place, and compounds **24-27** were isolated and characterized (Scheme 2). Products **24** and **26** are the result of the monoalkylation reaction of amine **22** with benzyl iodide, liberated in the deprotection of precursor **21**, and with the alkylating agent **23**, respectively. Similarly, tertiary amines **25** and **27** arise after the alkylation of secondary amines **24**<sup>16</sup> and **26** with benzyl iodide, formed in the first step of the whole reaction.



Scheme 2

In view of the deceiving results obtained with carbamate **21**, we selected the BOC-carbamate **28**,<sup>11</sup> where similar, undesired reactions, should not take place, and submitted it again to *N*-alkylation with 2-chloro-5-(chloromethyl)pyridine (**23**) to give carbamate **29** in 65% yield (Scheme 3). At this point two ways were possible in order to obtain compound **6** (Figure 2): BOC-deprotection on carbamate **29**, followed by bromination and ring closure (*route a*) (Scheme 3), or bromination of compound **29** followed by BOC-deprotection, and heterocyclization (*route b*) (Scheme 4). Both routes have been investigated.



Scheme 3

Accordingly, and following *route a*, the reaction of compound **29** with trifluoroacetic acid followed by treatment of the crude (6-chloropyridin-3-yl)methylcyclohex-3-enamine (**26**), without isolation, with bromine, under the usual conditions,<sup>11d</sup> gave (*trans*-3,*cis*-4)-dibromo-*N*-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]cyclohexanamine (**31**) (66% yield in two steps), and (*cis*-3,*trans*-4)-dibromo-*N*-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]cyclohexanamine (**30**), not detected, that most probably cyclizes *in situ* once formed to give the cyclized derivative **6** in 5% yield (Scheme 3). In the mild bromination reaction conditions, alternative partial rearrangement of the major dibrominated intermediate **31** to give compound **6** (see below) can

be excluded. Very interestingly, compound **6** was isolated in 77% yield by cyclization of (*trans*-3,*cis*-4)-dibromocyclohexylamine **31** upon reaction with potassium carbonate in 1,3-dichlorobenzene. In view of the 1,4-*cis* arrangement between the nucleophile and the leaving group in compound **31** during the intramolecular S<sub>N</sub>2 reaction leading to compound **6**, this result was fortunate for our purposes, but surprising, and unexpected. However, this reactivity has a precedent in the work of Kapferer and Vasella, who have shown that the base-catalyzed cyclization of *trans*-3,*cis*-4-dibromocyclohexan-1-amine is possible, yielding 2-bromo-7-*tert*-butoxy(carbonyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane, upon *N*-carbonylation, in 62% yield.<sup>11d</sup> The authors suggest that under the forcing conditions (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,3-dichlorobenzene, 130 °C) the diaxial dibromide rearranged to the diequatorial which cyclized to the azanorbornane derivative.<sup>11d</sup> Finally, treatment of bromide **6** with tributyltin hydride (slow addition) gave a complex reaction mixture. In the GC/MS analysis of the reaction crude we detected unreacted starting material **6** as well as three new compounds (**4**:**19**:**32**<sup>17</sup>) (Chart 2) in a 3:31:5 ratio. After chromatography we were only able to isolate and characterize an inseparable mixture of **4** and **19** in a 1: 5.6 ratio (GC/MS). Alternatively, the fast addition of HSnBu<sub>3</sub>, under otherwise identical reaction conditions, gave a mixture of compounds **4** and **19**, in a 1:1 ratio, as determined by GC/MS, and pure 7-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (**4**) (37%).

Product **4** was known and showed spectroscopic data in good agreement with those reported in the literature.<sup>8</sup> In the <sup>1</sup>H NMR of the mixture **4**+**19** (see **Experimental Part**) we could easily analyze the signals for product **4**,<sup>8</sup> and assign the other remaining signals to compound **19** (Chart 2). In agreement with this structure, in the <sup>1</sup>H NMR spectrum of the mixture we could observe two signals at 7.33 and 7.12 ppm, as doublets with 7.9 Hz as coupling constant, that correlate each other in the <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H-COSY NMR experiment, and that were assigned to the aromatic protons in the pyridine ring system in compound **19**; the value of the coupling constant excludes an alternative ring closure product (**32**, Chart 2). In addition, we observed two characteristic signals for two protons at the bridge positions at 3.51 (t, *J*= 4.4 Hz) and 3.22 ppm (d, *J*= 4.9 Hz), and a signal at 3.11 ppm (d, *J*= 7.1 Hz), that correlates in the <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-HSQC experiment with a signal at 46.0 ppm in the <sup>13</sup>C-NMR, assigned to C10. In agreement with this, in the coupled GC/MS analysis (see **Experimental Section**) we observed two products showing retention times of 26.04 and 26.99 min for compounds **4** and **19**, respectively, in a 1:5.6 ratio. The MS for each component was coherent with their structure. Accordingly, the MS for compound **4** showed a base peak at *m/z* 126, corresponding to the cleavage of the N-CH<sub>2</sub> bond, and the molecular ion at *m/z* 222/224 with the typical isotope

distribution for a compound with one chlorine atom. In the case of the cyclized product (**19**), the molecular ion ( $m/z$  220/222) was also the base peak.

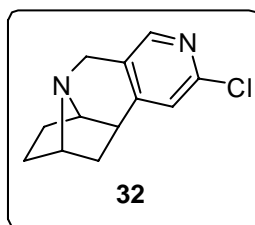
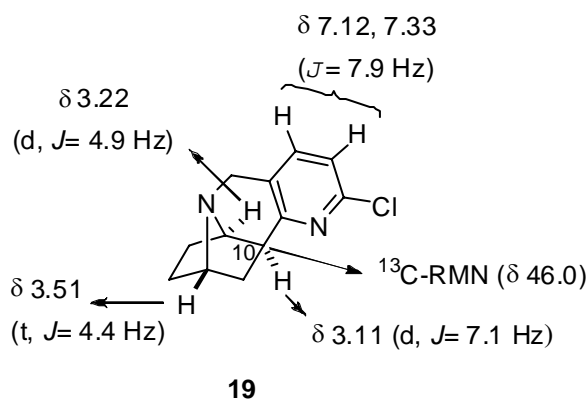
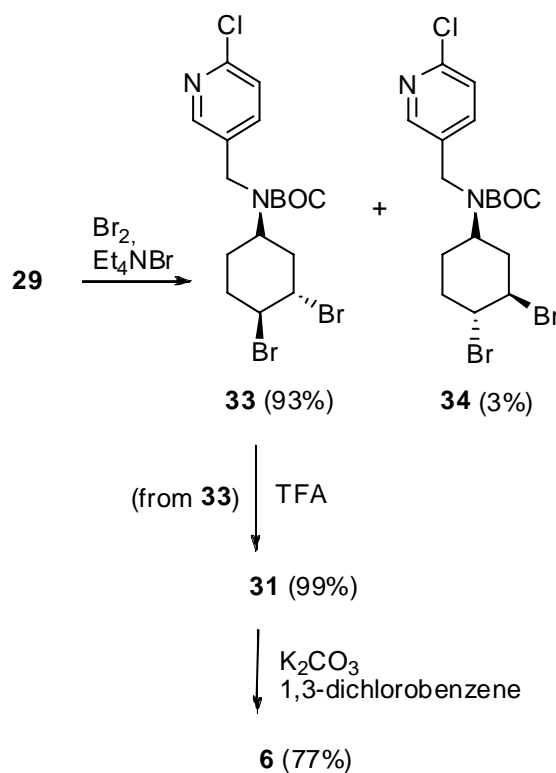


Chart 2

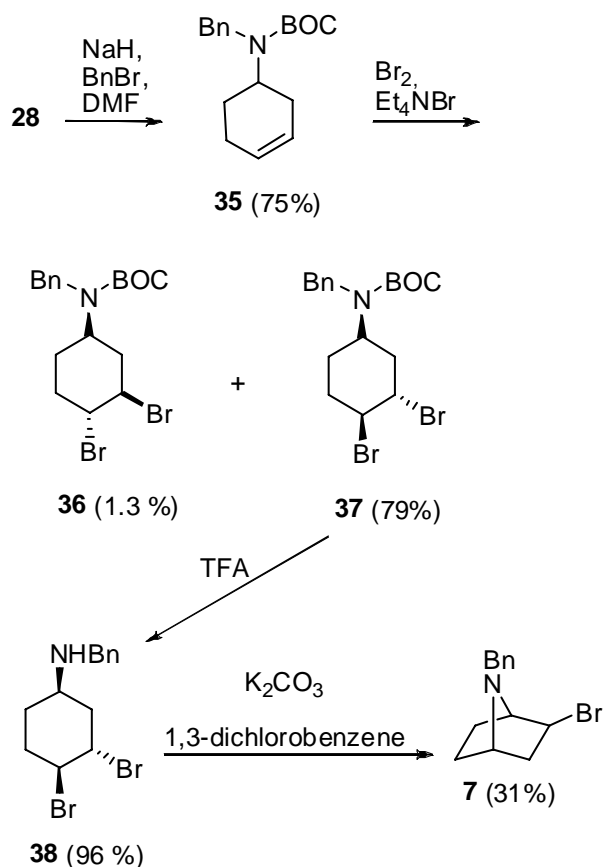
In conclusion, compounds **4** and **6** were obtained from carbamate **29** in four steps in 19%, and in three steps in 51% overall yield, respectively. In this sequence we observed that the bromination of *N*-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]cyclohex-3-enamine (**26**) gave mainly (*trans*-3,*cis*-4)-dibromo-*N*-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]cyclohexanamine (**31**), and that the base-mediated cyclization of the 1,4-*cis*-(**31**) cleanly occurred to give *exo*-2-bromo-7-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (**6**) in good yield.



Scheme 4

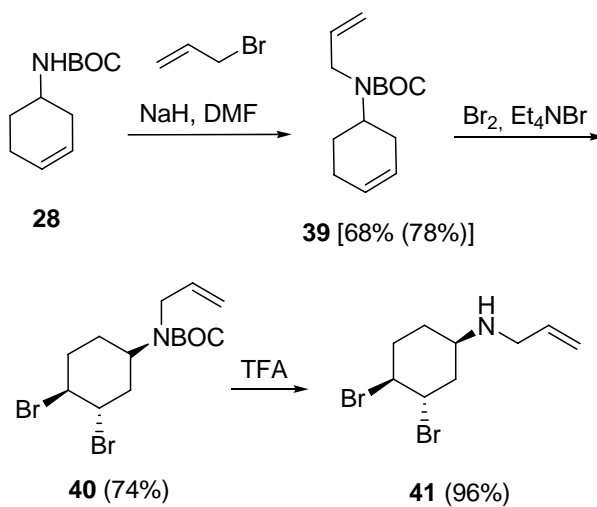
In spite of these good results, next we tested an alternative approach (*route b*) in order to improve the process. Bromination of carbamate **29** gave again major 1,4-*cis*-dibromide **33** (93%), accompanied by minor 1,4-*trans*-dibromo **34** (3%) derivative, that after acid hydrolysis quantitatively provided dibromide **31** which smoothly cyclized to afford compound **6**, in three steps, in a 71% overall yield from carbamate **29** (Scheme 4). Thus, not only the yield was higher than in *route a* (Scheme 3), but the bromination reaction still afforded major *cis*-1,4-isomer **33**. This fact moved us to use *route b* in further developments on this chemistry.

As shown below, we have successfully applied this synthetic sequence for the synthesis of compound **7** (Figure 2), bearing a *N*-benzyl moiety (see **Experimental Part**) from carbamate **28** *via* compounds **35**,<sup>16</sup> **37** and **38** (Scheme 5). Note also that the bromination of compound **35** gave a mixture of dibromides **36** and **37**, where major 1,4-*cis* dibromide **37** prevailed.



Scheme 5

Finally, and in connection with the selective bromination of *N,N'*-disubstituted-cyclohex-3-enamines, we must conclude that this seems to be a general reactivity trend as the bromination of related carbamate **39** afforded only (1*R*,3*S*,4*S*)-*N*-allyl-3,4-dibromocyclohexanamine (**40**), easily transformed into secondary amine **41** as usual (Scheme 6).



Scheme 6

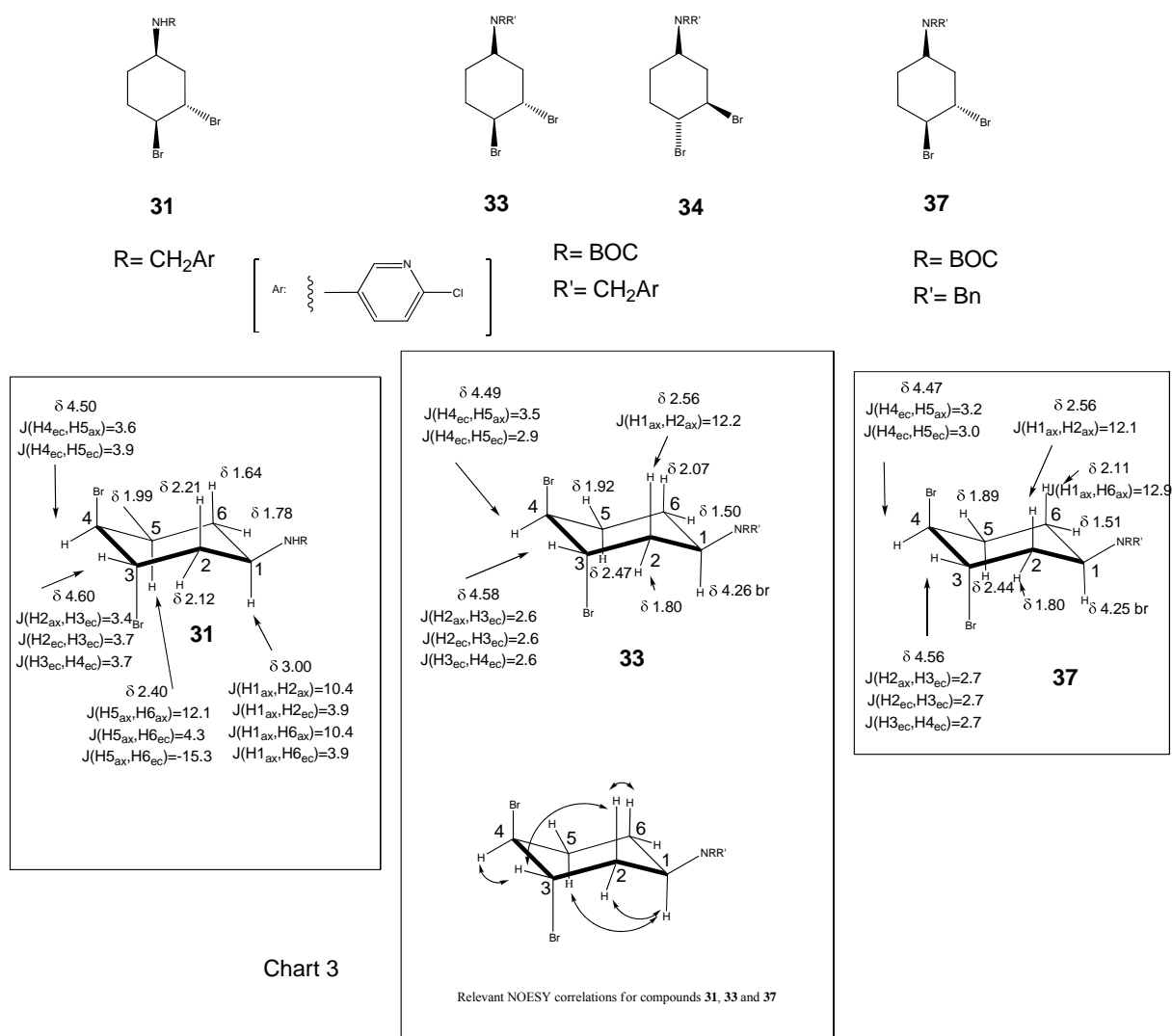


All the new compounds obtained in the previously shown synthetic sequences showed analytical and spectroscopic data in good agreement with their structures. NMR assignments have been established by spectroscopic analysis, including two-dimensional  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMQC, and  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC experiments. Particular attention has been given to the assignment of the relative stereochemistry at the new formed stereocenters in dibromides **31**, **33**, **34**, and **37**, or in the new cyclized products **6** and **7**.

For products **6** and **7** the *exo*-orientation of Br-C2 was evidenced by the absence of a coupling between H-C1, and H-C4.<sup>11d</sup>

For dibromides **31**, **33**, **34**, and **37** (Chart 3) the relative configuration and conformation was unequivocally established from their  $^1\text{H}$ -NMR,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY and NOESY spectra. However, broad signals for some protons of the ring were observed at ambient temperature, possibly due to the rotation about the C-N bond, precluding the possibility to measure vicinal coupling constant values.

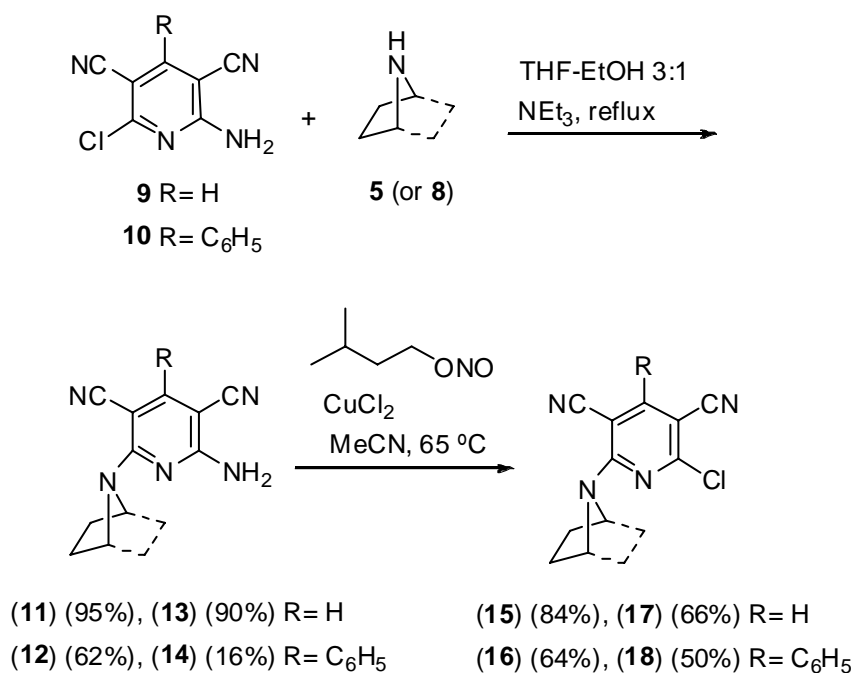
Thus, the methodology used involved the recording of spectra at 55°C in order to obtain sharp resonances and finally the theoretical simulation of the  $^1\text{H}$  NMR spectra (see Supplementary Material). Relevant chemical shifts and coupling constant data obtained from the simulation are shown in Chart 3. For all compounds, protons at bromine-carrying carbons C-3 and C-4 were shifted downfield and their vicinal coupling constants values indicated a *trans*-diaxial relationship between two bromine atoms. Furthermore the large  $J(1_{\text{ax}}, 2_{\text{ax}})$  observed<sup>17</sup> indicated the equatorial orientation for the *N*-substituent. Finally NOESY correlations shown in Chart 3 confirmed the proposed conformation



It is interesting to note that under identical experimental conditions, related precursors substituted with a phenyl or aryl group at C2, give different stereochemical outcome depending on the *N*-group, providing major 1,4-*cis*<sup>18</sup> and 1,4-*trans*-dibromides,<sup>19</sup> from amine and amide precursors, respectively. The reaction of *N*-methylcyclohex-3-enamine with chlorine gives a 1:1 mixture of the two *trans*-3,4-dichlorides,<sup>11c</sup> and the bromination of carbamate **28** affords major 1,4-*trans*-dibromides.<sup>11b,d</sup> Consequently, our highly stereoselective bromination reactions leading to 1,4-*cis*-dibromides deserve a careful mechanistic analysis.<sup>12b</sup>

**2. The synthesis of *N*-aryl-7-azabicyclo[2.2.1]heptanes (11-18).** For the preparation of the new *N*-aryl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives (**11-18**) we chose 6-amino-2-chloropyridine-3,5-dicarbonitrile (**9**)<sup>13</sup> and 6-amino-2-chloro-4-phenylpyridine-3,5-dicarbonitrile (**10**)<sup>14</sup> (Figure 2) as precursors, taking into account that the nucleophilic aromatic substitution with 7-azabicyclo[2.2.1]heptane (**5**) or pyrrolidine (**8**) at the C2-pyridine

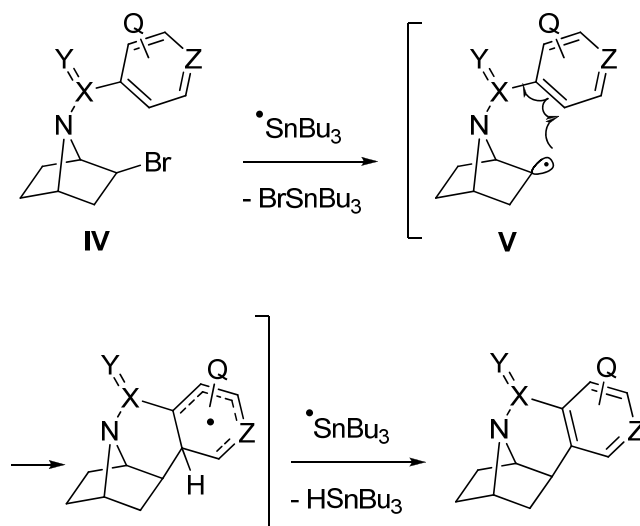
position bearing a chlorine atom should afford the desired molecule,<sup>20</sup> in a simple base catalyzed process, considerably simpler than the experimental conditions employed by Trudell *et al.* for the preparation of similar, less functionalized epibatidine analogues,<sup>8,9</sup> and that compares very favourably with the reported methods for the preparation of identical compounds.<sup>21,22</sup> For instance, compound **11** has been previously obtained by reaction of ethoxymethylenemalononitrile and 3-amino-3-(pyrrolidino)-propenenitrile in 78% yield.<sup>21</sup> On the other hand product **12** has been synthesized in a one-pot-reaction (32% yield) by mixing benzyldenemalononitrile, malononitrile and pyrrolidine in chloroform at room temperature,<sup>22a</sup> or in 52% yield in the reaction of an ethanol solution of benzaldehyde, malononitrile (2 equiv), and pyrrolidine (2 equiv).<sup>22b</sup>



Scheme 7

As shown in Scheme 7, and following this plan, compounds **11-14** were obtained in moderate to excellent yields by refluxing the reactants **9** (or **10**) with amines **5** (or **8**) in a 3:1 mixture of tetrahydrofuran and ethanol in the presence of an equimolar amount of triethylamine. Regarding the new compounds **15-18**, they were synthesized starting from their corresponding precursors **11-14**, by reaction with isoamyl nitrite and copper (II) chloride in dry acetonitrile.<sup>23</sup> The latter contain an interesting 2-chloropyridine moiety which resembles the one present in epibatidine.

**3. The synthesis of the conformationally constrained epibatidine analogue 20.** The formation of compound **19** in the tributyltin hydride mediated reduction of compound **6** (Scheme 3) led us to consider a general approach for the synthesis of conformationally constrained epibatidine analogues based on the intramolecular free radical cyclization of species **V** readily available from precursors **IV** bearing convenient radical acceptors at C7 and good leaving groups at C2 (Scheme 8).



Scheme 8

Although the synthesis and reactivity of 7-norbornenyl,<sup>24</sup> norborn-5-en-2-yl,<sup>25</sup> norborn-2-yl<sup>26,27</sup> radicals is well known, the chemistry of 7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl radicals has been scarcely investigated. For instance, Fraser and Swingle reported the chlorination of 7-trichloroacetyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane with sulfuryl chloride in the presence of benzoyl peroxide.<sup>28</sup> More recently, and when this work was in progress, Armstrong and co-workers reported what appears to be the first intramolecular cyclization of a precursor in this series, namely *exo*-2-bromo-7-(toluene-4-sulfonyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane.<sup>29</sup> With these ideas in mind, we have synthesized and submitted to cyclization radical precursors **42-45** (Figure 4).

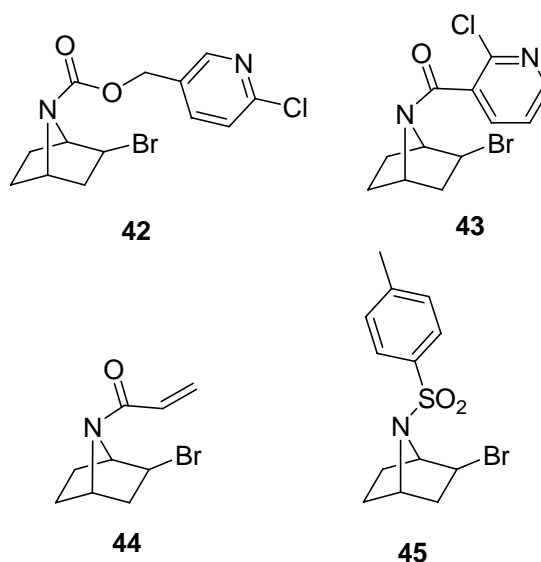
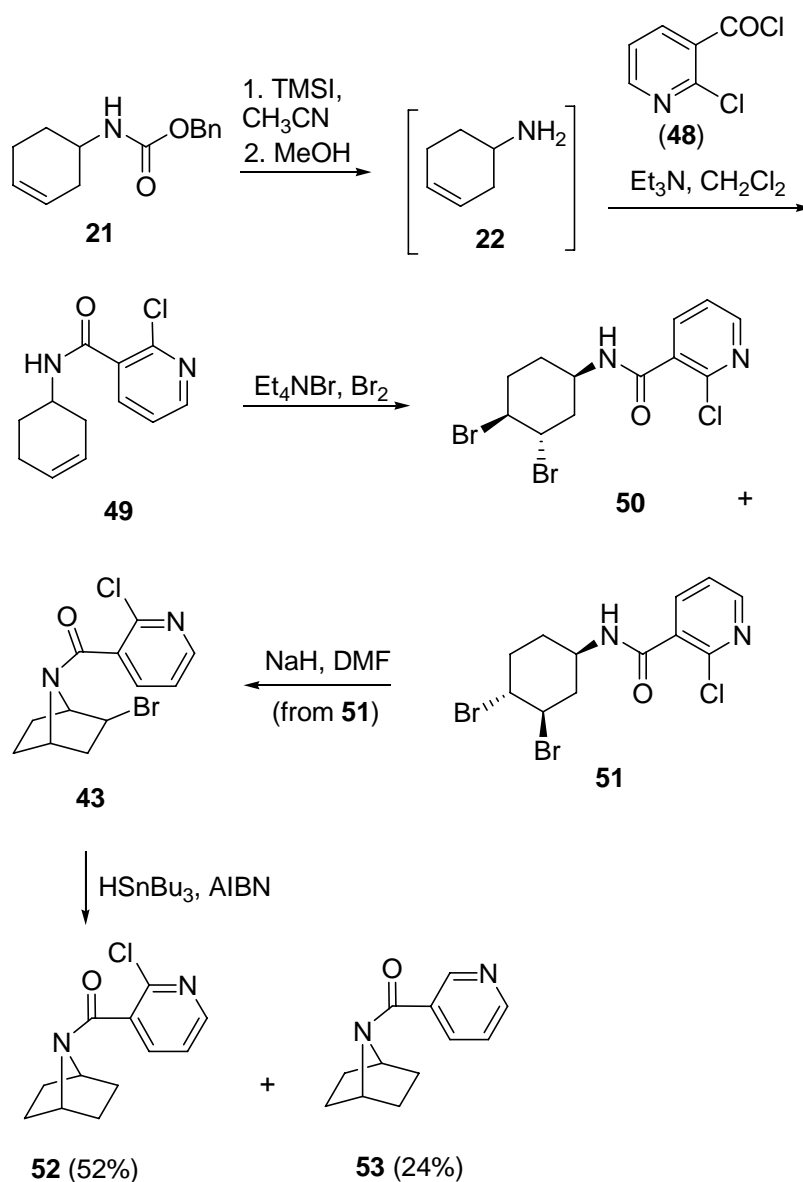


Figure 4

Under slow addition of  $\text{HSnBu}_3$ , radical precursor **42**<sup>11a,b</sup> gave the reduced uncyclized product **46** in 36% yield, while small amounts of alcohols **46A** and **46B** (Scheme 9) were also isolated. The structure and relative configuration of the alcohols at C2 was easily established by acetylation, to give the corresponding acetates **46C** and **46D**, and after detailed NMR spectroscopic analysis, that allowed us to assign the C2-*exo*- or *endo*- relative configuration when measuring the vicinal coupling constants for H1 and H2. In the case of *endo* derivative **46D**, the signal for H1 appeared at 4.48 ppm as a triplet ( $J = 4.7$  Hz), and a correlation between H1 and H2 in the  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ - COSY was clearly present, while in the corresponding spectrum for *exo*-counterpart **46C** such correlation was absent.

On the other hand, fast addition of  $\text{HSnBu}_3$  afforded a higher yield of **46** (84%), along with 8% of dechlorinated product **47** (Scheme 9). Cyclized product was not detected neither under the slow nor the fast addition conditions.

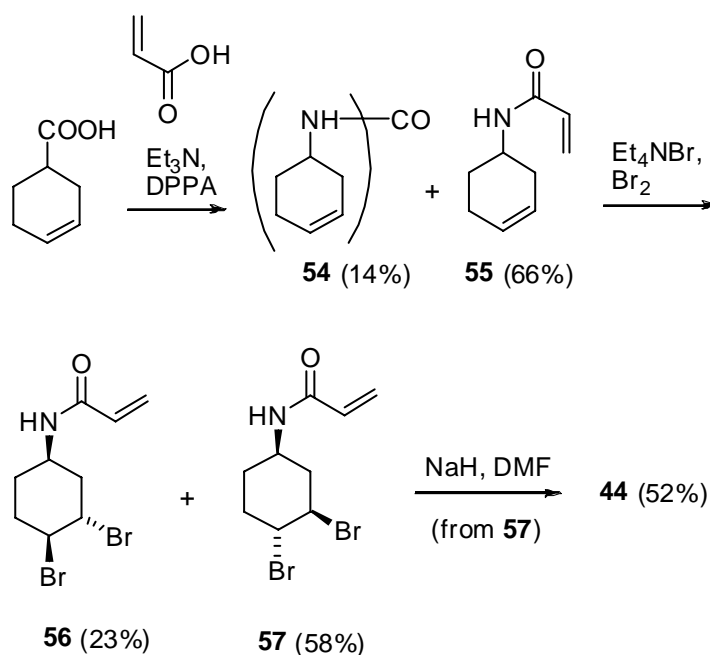




Scheme 10

Free radical cyclization of compound **43** under slow addition gave the partially reduced, uncyclized derivative **52**, and the fully dehalogenated compound **53** (Scheme 10), as the only reaction products.

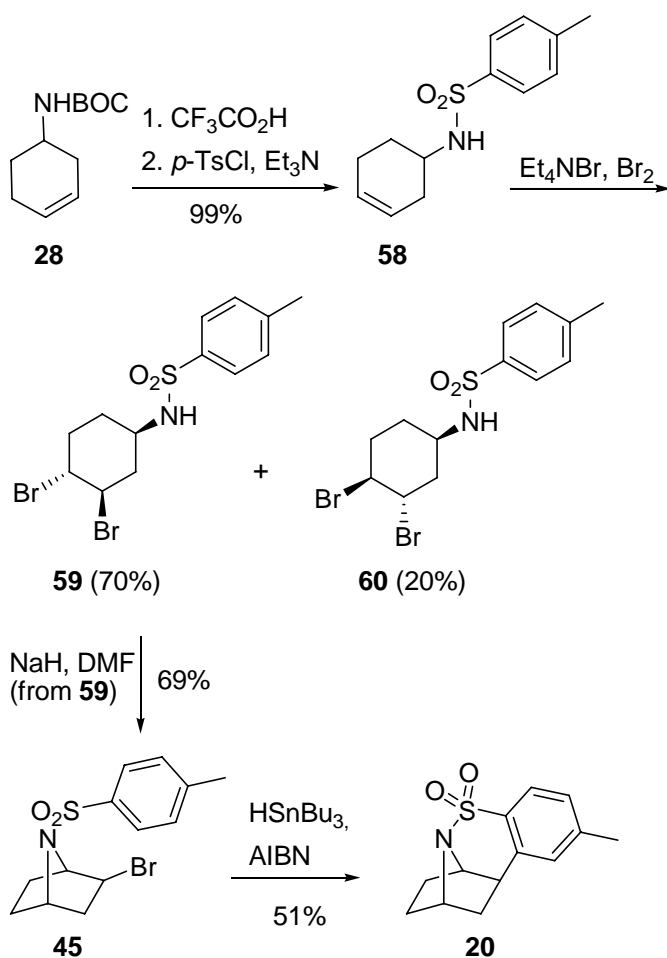
Next, precursor **44** was synthesized in good overall yield as shown in Scheme 11, by the standard synthetic sequence,<sup>11</sup> from commercially available 3-cyclohex-3-encarboxylic acid, *via* intermediates **55** and **57**. Unfortunately, the free radical cyclization of this compound gave a complex reaction mixture, and no pure defined compound could be isolated and characterized.



Scheme 11

The synthesis of compound **45** was readily achieved from carbamate **28**<sup>11a,b</sup> via intermediate **58**,<sup>15b</sup> obtained after reaction with trifluoroacetic acid, and treatment with *p*-tosyl chloride. At this point we considered the copper(II)-catalyzed promoted oxidative cyclization of these unsaturated sulfonylamides,<sup>31</sup> but as our efforts to achieve a satisfactory result were fruitless, we turned to our initial plan. Consequently, bromination as usual<sup>11d</sup> gave compounds **59** and **60**; then, major *N*-(*cis*-3,*trans*-4-dibromocyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide (**59**), submitted to NaH-mediated cyclization, gave precursor **45**. This compound was identical in its spectroscopic data to the compound reported by Armstrong,<sup>29</sup> but was prepared in four steps in 41% overall yield from cyclohex-3-ene carboxylic acid, a stable product, while the previously reported synthesis takes place in four steps also, but in 11% overall yield from 2-methoxy-3,4-dihydropyran, a flammable product that must be used with caution.<sup>29,32</sup>





Scheme 12

To our delight, the tributyltin hydride mediated cyclization of compound **45** provided the ring closure derivative **20** in 51% yield (58%), a product which showed analytical and spectroscopic data in good agreement with its structure (see **Experimental Part**), and similar to those described.<sup>29</sup>

## Conclusions

To sum up, in this manuscript we have reported two new methods for the synthesis of epibatidine analogues bearing the *N*-aryalkyl, and the *N*-aryl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane skeleton. Regarding the synthesis of *N*-arylalkyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptanes we have explored two synthetic alternatives. *Route a* is based on the deprotection of *N*-protected, *N*-(arylmethyl)cyclohex-3-enamines, bromination of the resulting secondary cyclohex-3-enamines, followed by base-promoted cyclization, while *route b* proceeds by bromination of *N*-protected, *N*-(arylmethyl)cyclohex-3-enamines followed by deprotection and by base-mediated cyclization. In overall, the last approach is more efficient, and has been used for the

synthesis of *exo*-2-bromo-7-azabicyclo[2.2.1]heptanes **6** and **7**. In these processes we have observed that the highly stereoselective bromination of precursors **26**, **29**, and **35**, leads to major *trans*-3-*cis*-4-dibromides **31**, **33**, and **37**, whose base-mediated heterocyclization on compound **31**, or the two-step deprotection plus base promoted cyclization on intermediates **33** and **37**, gave products **6** and **7** in good yield. Consequently, the *trans*-3-*cis*-4-dibromide intermediates **31** and **38** cleanly afforded the *exo*-2-bromo-7-azabicyclo[2.2.1]heptanes **6** and **7**. Compound **4** was obtained by tributyltin hydride reduction of bromide **6**. Regarding the *N*-aryl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane, the reactions of 7-azabicyclo[2.2.1]heptane (**5**) and pyrrolidine (**8**) with 6-amino-2-chloropyridine-3,5-dicarbonitrile (**9**) and 6-amino-2-chloro-4-phenylpyridine-3,5-dicarbonitrile (**10**) afforded the corresponding *N*-aryl-7-azabicyclo[2.2.1]heptanes (**11-14**) in good yield, whose chlorination gave new epibatidine heterocyclic analogues (**15-18**). All the new compounds obtained in this work are being evaluated for their binding in nAChRs, and cholinergic activities. The results will be reported elsewhere.

Furthermore, mechanistic DFT-based studies have been carried out on the bromination and heterocyclization reactions to explain the observed results. The calculations have allowed us to propose a reasonable pathway for the bromination by the Br<sub>2</sub>/NEt<sub>4</sub>Br system to account for the stereochemical outcome. The stereoselectivity can be rationalized by an anchimeric assistance of the NHR substituent: the presence of an acidic H gives rise to the effective formation of a H-bond of the pseudoaxial conformer with Br<sub>2</sub>, thus promoting the Br<sub>2</sub> ionization in the 1:1  $\pi$ -complex, which is then more easily trapped by the nucleophilic entity to yield *cis*-3-*trans*-4 dibromides in a concerted mechanism; otherwise, the bromination takes place on the preferred pseudoequatorial conformation of the precursor, hence affording *trans*-3-*cis*-4 dibromides. On other hand, our results suggest that the cyclization of the 1,4-*cis* dibromides proceeds by an initial, rate-determining, isomerization of the diaxial conformer of the *trans*-3-*cis*-4 dibromide.<sup>12b</sup>

Finally, we have reported the synthesis and reactivity of the 7-azabicyclo[2.2.1]-hept-2-yl radicals in intramolecular reaction processes, and have shown the scope and limitations of this strategy for the synthesis of conformationally constrained epibatidine analogues. We have detailed the synthesis and intramolecular free radical cyclization of radical precursors (**42-45**). Computational analyses have been carried out to explain the mechanism of this reaction and the key effect of the 7-nitrogen protecting group on the outcome of these cyclizations.<sup>12b</sup> Theoretical findings account for unexpected experimental results and support the selection of proper precursors for a successful cyclization.<sup>12b</sup> In overall, a carbonyl functional group as in a

carbamate (precursor **42**), or in an amide (precursor **43** and **44**), to link the radical trap to the nitrogen at the C7 position, provides precursors that gave reduced, uncyclized reaction products. Conversely, the *N*-sulfonyl and the *N*-arylmethyl functional motifs were the only, as predicted by the theoretical study,<sup>12b</sup> when incorporated in the radical precursors, to afford cyclized products in acceptable chemical yields. As a result we have described here the synthesis of the constrained epibatidine analogues **19** and **20**.

## Experimental Part

**General Methods.** Melting points were determined on a microscope type apparatus, and are uncorrected. <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded at rt in CDCl<sub>3</sub>, at 300, 400 or 500 MHz and at 75, 100 or 125 MHz, respectively using solvent peaks (CDCl<sub>3</sub>: 7.27 (*D*), 77.2 (*C*) ppm; D<sub>2</sub>O: 4.60 ppm) as internal reference. The assignment of chemical shifts is based on standard NMR experiments (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-DEPT, <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H-COSY, gHSQC, gHMBC). In the NMR spectra values with (\*) can be interchanged. Values with (‘) show the invertomers, when distinguishable. For compounds **31**, **34** and **37** the conformation and relative configuration were determined at 55°C from <sup>1</sup>H <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H-COSY and NOESY spectra. Two-dimensional [<sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H] NMR experiments (COSY and NOESY) were carried out with the following parameters: a delay time of 1 s, a spectral width of 3000 Hz in both dimensions, 4096 complex points in t<sub>2</sub> and 4 transients for each of 256 time increments, and linear prediction to 512. The data were zero-filled to 4096 × 4096 real points. NOESY experiments were acquired with a mix time of 300 ms.

Mass spectra were recorded on a GC/MS spectrometer with an API-ES ionization source. Elemental analyses were performed at CQO (CSIC, Spain). TLC was performed on silica F254 and detection by UV light at 254 nm or by charring with either ninhydrin, anisaldehyde or phosphomolybdic-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> dyeing reagents. Where anhydrous solvents were needed, they were purified following the usual procedures. In particular, dry DMF was critical for the outcome of the cyclization reaction, and was either distilled at reduced pressure or bought from commercial sources. Column chromatography was performed on silica gel 60 (230 mesh).

**Reaction of carbamate **21** with TMSI followed by the alkylation reaction with 2-chloro-5-(chloromethyl)pyridine (**23**).** To a solution of carbamate **21** (474 mg, 2.05 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (21 mL, 0.1 M), at 0 °C, under argon, TMSI (0.51 mL, 3.48 mmol, 1.7 equiv) was added, and the mixture was stirred for 50 min. Then, methanol (7.4 mL) was added, the reaction was warmed at rt and stirred for 70 min, and the solvent was removed. The resulting crude amine **22**,<sup>15a</sup> was dissolved in dry CH<sub>3</sub>CN (8 mL), and treated with 2-chloro-5-(chloromethyl)pyridine (**23**) (367 mg, 2.26 mmol, 1.1 equiv) and EtN(*i*-Pr)<sub>2</sub> (0.54 mL, 3.08 mmol, 1.5 equiv). The mixture was stirred at rt for 18 h, and at 75 °C for 24 h. The solvent was evaporated, and the crude was submitted to chromatography (6% hexane: AcOEt, and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 3% DCM: MeOH) giving *N*-benzylcyclohex-3-enamine (**24**)<sup>16</sup> (69 mg, 18%), *N,N*-dibenzylcyclohex-3-enamine (**25**) (54 mg, 9%), *N*-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]cyclohex-3-enamine (**26**) (24 mg, 5%) and *N*-benzyl-*N*-[(6-chloropyridin-3-

**yl)methyl]cyclohex-3-enamine (27)** (73 mg, 11%). **24**<sup>16</sup>: oil; IR (film)  $\nu$  3308, 3024, 2917, 1652, 1543, 1453, 1124  $\text{cm}^{-1}$ ; [assignments with (\*) can be interchanged] <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.38-7.24 (m, 5H, Ph), 5.71-5.60 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>), 3.86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.88-2.79 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 2.34 (dm,  $J$  = 16.4 Hz, 1H, H<sub>2ax</sub>), 2.21-2.02 (m, 2H, 2xH<sub>5</sub>), 1.98-1.86 (m, 2H, H<sub>2eq</sub>, H<sub>6eq</sub>), 1.58-1.43 (m, 2H, NH, H<sub>6ax</sub>); <sup>13</sup>C NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  140.9 (Ph), 128.6 (2xCH, Ph), 128.3 (2xCH, Ph), 127.1 (CH, Ph), 127.0, 125.2 (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 52.5 (C<sub>1</sub>), 51.2 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (C<sub>2</sub>), 29.1 (C<sub>6</sub>), 24.6 (C<sub>5</sub>); MS (ES)  $m/z$  [M+1]<sup>+</sup> 188.2. Anal. Calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N: C, 83.37; H, 9.15; N, 7.48. Found: C, 83.08; H, 9.21; N, 7.74. **25**: oil; IR (film)  $\nu$  3024, 2925, 1494, 1453, 1132  $\text{cm}^{-1}$ ; <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.42-7.12 (m, 10H, 2xPh), 5.67-5.45 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>), 3.72-3.57 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>N), 2.90-2.75 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 2.21-2.06 (m, 3H, 2xH<sub>2</sub>, H<sub>5eq</sub>), 2.08-1.90 (m, 2H, H<sub>5ax</sub>, H<sub>6eq</sub>), 1.62-1.48 (m, 1H, H<sub>6ax</sub>); <sup>13</sup>C NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  141.1 (2xC<sub>ipso</sub>, Ph), 128.6 (CH<sub>x4</sub>, Ph), 128.3 (CH<sub>x4</sub>, Ph), 127.0 (C<sub>3</sub>\*), 126.8 (2xCH, Ph), 126.5 (C<sub>4</sub>\*), 54.3 (C<sub>1</sub>), 53.9 (2xCH<sub>2</sub>), 27.9 (C<sub>2</sub>), 26.4 (C<sub>5</sub>), 24.6 (C<sub>6</sub>); MS (ES)  $m/z$  [M+1]<sup>+</sup> 278.1. Anal. Calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N: C, 86.59; H, 8.36; N, 5.05. Found: C, 86.48; H, 8.21; N, 4.98. **(26)**: oil; IR (film)  $\nu$  3298, 3021, 2917, 1585, 1565, 1457, 1106  $\text{cm}^{-1}$ ; <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.35 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H, H<sub>2'</sub>), 7.69 (dd,  $J$  = 2.4, 8.2 Hz, 1H, H<sub>4'</sub>), 7.29 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, H<sub>5'</sub>), 5.73-5.55 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>), 3.85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.85-2.72 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 2.31 (dm,  $J$  = 17.1 Hz, 1H, H<sub>2A</sub>), 2.25-1.95 (m, 2H, 2xH<sub>5</sub>), 1.95-1.80 (m, 2H, H<sub>2B</sub>, H<sub>6A</sub>), 1.55-1.30 (m, 2H, H<sub>6B</sub>, NH); <sup>13</sup>C NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  150.1 (C<sub>6'</sub>), 149.5 (C<sub>2'</sub>), 138.9 (C<sub>4'</sub>), 135.4 (C<sub>3'</sub>), 127.1, 125.0 (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 124.2 (C<sub>5'</sub>), 52.6 (C<sub>1</sub>), 47.7 (CH<sub>2</sub>N), 32.7 (C<sub>2</sub>), 29.0 (C<sub>6</sub>), 24.4 (C<sub>5</sub>); MS (ES)  $m/z$  [M+1]<sup>+</sup> 223.1/225.1. Anal. Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>: C, 64.71; H, 6.79; N, 12.58. Found: C, 64.42; H, 6.70; N, 12.38. **(27)**: oil; IR (film)  $\nu$  3024, 2924, 1586, 1567, 1457, 1102  $\text{cm}^{-1}$ ; <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.26-8.23 (m, 1H, H<sub>2'</sub>), 7.56 (dd,  $J$  = 2.4, 8.2 Hz, 1H, H<sub>4'</sub>), 7.28-7.11 (m, 6H, H<sub>5'</sub>, Ph), 5.58-5.46 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>), 3.62-3.49 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>N), 2.77-2.66 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 2.14-2.02 (m, 3H, 2xH<sub>2</sub>, H<sub>5A</sub>), 2.01-1.83 (m, 2H, H<sub>5B</sub>, H<sub>6eq</sub>), 1.54-1.41 (m, 1H, H<sub>6ax</sub>); <sup>13</sup>C NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  149.9 (C<sub>6'</sub>), 149.7 (C<sub>2'</sub>), 140.2 (C<sub>ipso</sub>, Ph), 139.1 (C<sub>4'</sub>), 135.5 (C<sub>3'</sub>), 128.6 (2xCH, Ph), 128.4 (2xCH, Ph), 127.1 (2xCH, C<sub>3</sub>\*, CH, Ph), 126.1 (C<sub>4</sub>\*), 124.0 (C<sub>5'</sub>), 54.9 (C<sub>1</sub>), 54.1, 50.6 (2xCH<sub>2</sub>N), 27.9 (C<sub>2</sub>), 26.3 (C<sub>5</sub>), 24.8 (C<sub>6</sub>); MS (ES)  $m/z$  [M+1]<sup>+</sup> 313.1/315.1. Anal. Calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>: C, 72.95; H, 6.77; N, 9.85. Found: C, 73.02; H, 6.68; N, 8.89.

**tert-Butyl (6-chloropyridin-3-yl)methyl(cyclohex-3-enyl)carbamate (29)**. To a solution of carbamate **28**<sup>11</sup> (908 mg, 4.60 mmol) in dry DMF (54 mL, 0.09 M), NaH (415 mg, 10.38 mmol, 2.2 equiv, 60% in oil) was added, and the mixture was stirred for 15 min at 0 °C. Then, halide **23** (1.0 g, 6.02 mmol, 1.3 equiv) was added and the mixture was stirred for 54 h at rt. Water was added, and the mixture was extracted with ethyl ether (x4). The organic phase was washed with brine, dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated. The crude was submitted to chromatography (10% hexane: AcOEt) to give recovered unreacted starting material **28** (120 mg) and compound **29** [959 mg, 65% (74%)]: white solid; 71-3 °C; IR (KBr)  $\nu$  3035, 2977, 1691, 1588, 1567, 1461, 1415, 1164  $\text{cm}^{-1}$ ; <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  8.26 (dd,  $J$  = 0.6, 2.6 Hz, 1H, H<sub>2'</sub>), 7.63-7.47 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 7.26 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, H<sub>5'</sub>), 5.64-5.52 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>), 4.50-4.20 (m, 3H, CH<sub>2</sub>N, H<sub>1</sub>, invertomer **I**), 4.05-3.87 (m, invertomer **II**), 2.26-1.95 (m, 4H, 2xH<sub>2</sub>, 2xH<sub>5</sub>), 1.74-1.56 (m, 2H, 2xH<sub>6</sub>), 1.56-1.21 (m, 9H); <sup>13</sup>C NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  156.2, 155.4 (NCOO), 149.9 (C<sub>2'</sub>, invertomer **I**), 148.4 (C<sub>6'</sub>; C<sub>2'</sub>, invertomer **II**),

138.2, 137.2 (C4'), 135.0 (C3'), 126.7 (2xCH, C3, C4), 125.2, 124.0 (C5'), 80.5 (C-O), 53.6, 52.0 (C1), 43.8 (CH<sub>2</sub>N), 30.0, 29.6 (C2\*), 28.5 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 27.9, 27.6 (C6), 25.9 (C5\*); MS (ES)  $m/z$  [M+1]<sup>+</sup> 323.0/325.0, [M+23]<sup>+</sup> 345.0/347.0. Anal. Calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 63.25; H, 7.18; N, 8.68. Found: C, 62.96; H, 7.47; N, 8.76.

**Acid hydrolysis and bromination of *tert*-butyl (6-chloropyridin-3-yl)methyl(cyclohex-3-enyl)carbamate (29).** To a solution of carbamate **29** (144 mg, 0.45 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 mL, 0.05 M), at rt, under argon, trifluoroacetic acid (0.64 mL, 8.60 mmol, 19.3 equiv) was added. The mixture was stirred for 3 h. Then, the solvent was removed, and an aqueous saturated K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution and CHCl<sub>3</sub> (x4) were added. The combined organic phase was dried over K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, filtered, and evaporated. The crude *N*-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]cyclohex-3-enamine (**26**) (110 mg, 0.49 mmol) was submitted to bromination as follows. To a solution of this amine in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL, 0.08 M), Et<sub>4</sub>NBr (1.04 g, 4.93 mmol, 10.0 equiv) was added at rt under argon. After stirring 5 min, the mixture was cooled at -78 °C, and bromine (0.1 mL, 1.95 mmol, 4.0 equiv) was added, the mixture was stirred at this temperature for 20 min, and warmed at rt. Then, an aqueous saturated Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> solution was added, and extracted with AcOEt (x4); the organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and evaporated, giving a crude that was purified by chromatography (10% hexane: AcOEt), affording (*trans*-3,*cis*-4)-dibromo-*N*-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]cyclohexanamine (**31**) (125 mg, 66%) and *exo*-2-bromo-7-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (**6**) (7.5 mg, 5%). (**31**): white solid; 67-9 °C; IR (KBr)  $\nu$  3450, 3280, 2956, 2918, 1585, 1568, 1428, 1108 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  8.33 (d,  $J$ = 2.2 Hz, 1H, H2'), 7.68 (dd,  $J$ = 2.4, 8.3 Hz, 1H, H4'), 7.29 (d,  $J$ = 8.3 Hz, 1H, H5'), 4.69-4.64 (m,  $W_{\text{total}} \approx 15$  Hz, 1H, H3), 4.60-4.53 (m,  $W_{\text{total}} \approx 16$  Hz, 1H, H4), 3.82 (d,  $J$ = 2.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.06 (tt,  $J$ = 3.9, 10.4 Hz, 1H, H1), 2.46 (ddt,  $J$ = 3.7, 12.0, 15.4 Hz, 1H, H5<sub>ax</sub>), 2.27 (ddd,  $J$ = 3.4, 10.0, 14.4 Hz, 1H, H2<sub>ax</sub>), 2.18 (dm,  $J$ = 14.4 Hz, 1H, H2<sub>eq</sub>), 2.09-1.99 (m, 1H, H5<sub>eq</sub>), 1.89-1.80 (m, 1H, H6<sub>eq</sub>), 1.74-1.64 (m, 1H, H6<sub>ax</sub>), 1.33 (br s, 1H, NH); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  150.2 (C6'), 149.4 (C2'), 138.9 (C4'), 135.0 (C3'), 124.2 (C5'), 53.1 (C4), 52.6 (C3), 51.3 (C1), 47.6 (CH<sub>2</sub>N), 36.1 (C2), 28.6 (C5), 28.1 (C6); MS (ES)  $m/z$  [M+1]<sup>+</sup> 380.9/382.9/384.9. Anal. Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>2</sub>ClN<sub>2</sub>: C, 37.68; H, 3.95; N, 7.32. Found: C, 37.84; H, 4.06; N, 7.31. (**6**): white solid; 154-6 °C; IR (KBr)  $\nu$  3044, 2967, 1586, 1567, 1458, 1324, 1101 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.39 (br s, 1H, H2'), 7.96 (dm,  $J$ = 8.1 Hz, 1H, H4'), 7.32 (d,  $J$ = 8.1 Hz, 1H, H5'), 3.94 (dd,  $J$ = 3.3, 7.8 Hz, 1H, H2), 3.84 (d,  $J$ = 14.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.52 (d,  $J$ = 14.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.44-3.34 (m, 2H, H1, H4), 2.30 (dm,  $J$ = 13.5 Hz, 1H, H3<sub>endo</sub>), 2.30 (dd,  $J$ = 7.8, 13.8 Hz, 1H, H3<sub>exo</sub>), 1.59-1.55 (m, 2H, H5<sub>exo</sub>, H6<sub>exo</sub>), 1.49-1.45 (m, 2H, H5<sub>endo</sub>, H6<sub>endo</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  150.2 (C6'), 149.3 (C2'), 139.1 (C4'), 134.5 (C3'), 124.2 (C5'), 67.2, 60.6 (C1, C4), 50.4 (C2), 48.2 (CH<sub>2</sub>N), 43.9 (C3), 26.0, 25.7 (C5, C6); MS (ES)  $m/z$  [M+1]<sup>+</sup> 301.0/303.0. Anal. Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>2</sub>BrClN<sub>2</sub>: C, 47.79; H, 4.68; N, 9.29. Found: C, 47.56; H, 4.51; N, 9.24.

**Exo-2-bromo-7-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (6) from amine 31.** To a solution of compound **31** (347 mg, 0.91 mmol) in 1,3-dichlorobenzene (40 mL, 0.023 M) at rt, under argon, dry K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (129 mg, 0.93 mmol, 1.0 equiv) was added, and the mixture was heated at 130 °C for 3 d. Then, more K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (34 mg, 0.24 mmol, 0.27 equiv) was added, and after 7 h at the same temperature the solvent was removed, and the

crude submitted to chromatography (0.5% → 1% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH), to give compound **6** (211 mg, 77%).

**Reaction of *exo*-2-bromo-7-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (**6**) with HSnBu<sub>3</sub>. (A) *Slow addition of HSnBu<sub>3</sub>*.** To a deoxygenated solution of product **6** (48.4 mg, 0.160 mmol) in dry toluene (8 mL, 0.02M), under argon, AIBN (3 mg) was added. Then, a solution of tributyltin hydride (0.07 mL, 0.252 mmol, 1.57 equiv), AIBN (5 mg) in deoxygenated toluene (1.6 mL) was slowly added in 6 h at 120 °C. After the addition, the reaction was heated at the same temperature for 18 h. Then, the mixture was cooled, and the solvent was removed. The residue was dissolved in ethyl ether, treated with iodine, until persistent colour, washed with an aqueous saturated KF solution, and the organic phase was dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated. The residue was submitted to chromatography (0.1% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH to 0.5% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) giving recovered compound **6** (7.6 mg) and an inseparable mixture of compounds **19** (**2-chloro-5,7,8,9,9a,10-hexahydro-7,10-methanopyrrolo[1,2-g]-1,6-naphthyridine**) and 7-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (**4**) (14.8 mg). Analysis by coupled GC/MS of the mixture showed two compounds (**19** and **4**) in a 5.6: 1 ratio, respectively. **19** (rt 26.99 min): MS *m/z* 222 (34), 220 (100), 205 (76), 152 (77). **4** (rt 26.04 min): MS *m/z* 224 (10), 222 (32), 193 (77), 166 (69), 126 (100). **19** + **4**: (See **Text** for discussion): (assignments with \*, ♦, † could be interchanged within each set of symbols) <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 8.34 (d, *J*= 1.7 Hz, 1H, H2', **4**), 7.88 (br s, 1H, H4', **4**), 7.33 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H, H3\*, **19**), 7.12 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H, H4\*, **19**), 4.36 (d, *J*= 18.3 Hz, 1H, H5A, **19**), 3.92 (d, *J*= 18.3 Hz, 1H, H5B, **19**), 3.61 (br s, 2H, CH<sub>2</sub>N, **4**), 3.51 (t, *J*= 4.4 Hz, 1H, H7, **19**), 3.30 (br s, 2H, H1, H4, **4**), 3.22 (d, *J*= 4.9 Hz, 1H, H9a♦, **19**), 3.11 (d, *J*= 7.1 Hz, 1H, H10♦, **19**), 2.01-1.34 (m; 6H, **1**; 8H, **4**); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 164.9 (**19**), 149.8 (C2', C6', **4**), 147.7 (**19**), 139.8 (C4', **4**), 136.6 (C3\*, **19**), 134.1 (C3', **4**), 127.4 (**19**), 124.4 (C5', **4**), 121.8 (C4\*, **19**), 64.7 (C7, **19**), 61.6 (C9a♦, **19**), 59.9 (C1, C4, **4**), 49.4 (C5, **19**), 48.5 (CH<sub>2</sub>N, **4**), 46.0 (C10♦, **19**), 39.4 (C8†, **19**), 30.9 (C9†, **19**), 27.0 (4C, **4**), 26.6 (C11†, **19**). **(B) Fast addition of HSnBu<sub>3</sub>**. To a deoxygenated solution of bromide **6** (33.5 mg, 0.11 mmol) and AIBN (5 mg) in dry toluene (2 mL, 0.45 M), HSnBu<sub>3</sub> (0.04 mL, 0.14 mmol, 1.3 equiv) was added, and the mixture was refluxed for 24 h. Then, the solvent was removed, the residue was dissolved in ethyl ether and iodine was added until a persistent colour was observed. The mixture was washed with an aqueous saturated KF solution, and the organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated. The crude was purified by chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 0.5% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: CH<sub>3</sub>OH → 1% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: CH<sub>3</sub>OH) to give an unseparable mixture of 7-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (**4**) and **19** (14.2 mg; analysis by coupled GC/MS of the mixture showed two compounds (**19** and **4**) in a 1:1 ratio, respectively), and pure **7-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (**4**)** (9.1 mg, 37%) {<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 8.34 (d, *J*= 2.3 Hz, 1H, H2'), 7.87 (br s, 1H, H4'), 7.32 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H, H5'), 3.59 (br s, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.28 (br s, 2H, H1, H4), 1.93-1.78 (m, 4H), 1.46-1.32 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 149.8 (C2', C6'), 139.7 (C4'), 134.6 (C3'), 124.3 (C5'), 59.8 (C1, C4), 48.5 (CH<sub>2</sub>N), 28.4 (broad, 4xCH<sub>2</sub>); MS (ES) *m/z* [M+1]<sup>+</sup> 223.3/225.3} that showed spectroscopic data identical to those described by Trudell<sup>8</sup>}.

**Bromination of *tert*-butyl (6-chloropyridin-3-yl)methyl(cyclohex-3-enyl)carbamate (29).** Following the same method as described for the bromination of amine **26** (see above), carbamate **29** (459 mg, 1.42 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (17 mL, 0.08 M) was reacted with Et<sub>4</sub>NBr (3.00, 14.2 mmol, 10.0 equiv) and bromine (0.08 mL, 1.56 mmol, 1.1 equiv) for 2.5 h. Work-up and chromatography (10% hexane: AcOEt) gave *tert*-butyl (6-chloropyridin-3-yl)methyl[(*trans*-3,*cis*-4)-dibromocyclohexyl]carbamate (**33**) (639 mg, 93%), and *tert*-butyl (6-chloropyridin-3-yl)methyl[(*cis*-3,*trans*-4)-dibromocyclohexyl]carbamate (**34**) (20 mg, 3%). (**33**): white solid; 87-9 °C; IR (KBr)  $\nu$  3086, 2975, 1735, 1694, 1586, 1568, 1462, 1367, 1254, 1164 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.37-8.30 (m, 1H, H2'), 7.68-7.55 (m, 1H, H4'), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H5'), 4.66 (br s, *W*<sub>total</sub>  $\approx$  17 Hz, 1H, H3\*), 4.58 (br s, *W*<sub>total</sub>  $\approx$  17 Hz, 1H, H4\*), 4.50-4.35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 4.19 (br s, *W*<sub>1/2</sub>  $\approx$  49 Hz, 1H, H1), 2.52-2.45 (m, 2H, H2A, H5A), 2.25-1.95 (m, 1H, H6A), 2.00 (dm, *J* = 15.0 Hz, 1H, H2B\*), 1.95-1.80 (m, 1H, H5B\*), 1.57 (s, 1H, H6B), 1.50 [br s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  155.8 (NCOO), 150.3 (C6'), 148.7 (C2'), 138.3 (C4'), 134.4 (C3'), 124.2 (C5'), 81.0 (C-O), 52.6, 51.8 (C3, C4), 50.4 (C1), 45.1 (CH<sub>2</sub>N), 32.8 (C5\*), 28.6 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, C2\*], 25.2 (C6); MS (ES) *m/z* [M+1]<sup>+</sup> 481.0/483.0/485.0. Anal. Calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>Br<sub>2</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 42.31; H, 4.80; N, 5.80. Experimental: C, 42.60; H, 5.01; N, 5.80. (**34**): white solid; IR (KBr)  $\nu$  2931, 1691, 1460, 1366, 1164 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.26 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H2'), 7.59-7.46 (m, 1H, H4'), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H5'), 4.50-4.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 4.18-3.94 (m, 2H, H1, H3), 3.88 (td, *J* = 4.4, 11.3 Hz, 1H, H4), 2.56-2.40 (m, 2H, H2A, H5A), 2.09 (q, *J* = 12.3 Hz, 1H, H2B), 1.91 (q, *J* = 12.7 Hz, 1H, H5B), 1.78-1.50 (m, 2H, 2xH6), 1.42 [br s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  155.2 (NCOO), 150.5 (C6'), 148.4 (C2'), 137.4 (C4'), 134.1 (C3'), 124.4 (C5'), 81.5 (C-O), 55.3 (C4), 54.2 (2xCH, C1, C3), 44.6 (CH<sub>2</sub>N), 42.4 (C2), 36.4 (C5), 31.2 (C6), 28.5 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; MS (ES) *m/z* [M+1]<sup>+</sup> 481.0/483.0/485.0. Anal. Calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>Br<sub>2</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 42.31; H, 4.80; N, 5.80. Found: C, 42.60; H, 4.91; N, 5.76.

**Deprotection of *t*-butyl (6-chloropyridin-3-yl)methyl[(*trans*-3,*cis*-4)-dibromocyclohexyl]carbamate (33).** To an argonised solution of carbamate **33** (122 mg, 0.25 mmol) in anhyd. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL, 0.04 M) TFA was added (0.36 mL, 4.89 mmol, 19.3 equiv). The resulting solution was reacted at rt during 5 h, and then evaporated under pressure. Then, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, aq. sat. sol. was added, and extracted with CHCl<sub>3</sub> (x5). The organic phases were dried over K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, thus obtaining the free amine **31** (96 mg, 99%).

***tert*-Butyl benzyl(cyclohex-3-enyl)carbamate (35).** Following the same method as described for the synthesis of carbamate **29** (see above), compound **28** (840 mg, 4.26 mmol) in dry DMF (36 mL, 0.19 M) was reacted with NaH (454 mg, 11.36 mmol, 2.67 equiv) and benzyl bromide (1.24 mL, 10.22 mmol, 2.4 equiv) for 22 h at rt. Work-up and chromatography (4% hexane: AcOEt) gave recovered starting material (**28**) (57 mg) and compound **35** (916 mg [75% (80%)]): oil; IR (KBr)  $\nu$  3026, 2974, 1692, 1454, 1408, 1365, 1167 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7.40-7.19 (m, 5H, Ph), 5.58 (s, 2H, H3, H4), 4.40 (br s, 3H, H1, CH<sub>2</sub>N), 2.12 (br s, 4H, 2xH2, 2xH5), 1.80-1.70 (m, 2H, 2xH6), 1.40 (s, 9H, *t*-Bu); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  156.0 (NCOO), 140.5 (C<sub>ipso</sub>, Ph), 128.3 (2xCH, Ph), 126.7 (3xCH, Ph), 126.6, 125.6 (C3, C4), 79.8 [OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 52.3 (br, C1), 47.0 (CH<sub>2</sub>N), 29.0 (C2\*), 28.5 [OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 27.7 (C6), 26.1 (C5\*); MS (ES) *m/z* [M-55]<sup>+</sup> 232.1, [M+1]<sup>+</sup> 288.0, [M+23]<sup>+</sup>

310.0, [M+23]<sup>+</sup> 597.3. Anal. Calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>: C, 75.22; H, 8.77; N, 4.87. Found: C, 75.41; H, 8.52; N, 4.85.

**Bromination of *tert*-butyl benzyl(cyclohex-3-enyl)carbamate (35).** Following the same method as described for the bromination of amine **26** (see above), to a solution of carbamate **35** (804 mg, 2.80 mmol) in 33 mL of anh. DCM (0.09 M) under argon, Et<sub>4</sub>NBr (5.891 g, 28.0 mmol, 10 equiv) was added. The solution was left stirring at r.t. for some minutes. The temperature was then lowered to -78 °C and Br<sub>2</sub> was added (0.16 mL, 3.08 mmol, 1.1 equiv). The temperature was maintained during 3 h and then allowed to reach r.t. A saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> was added until lack of colour, and the resulting solution was extracted with AcOEt (x4). The organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude thus obtained was purified by chromatography (silica gel, 2%→4% hexane:AcOEt), obtaining *tert*-butyl benzyl[(*cis*-3,*trans*-4)-dibromocyclohexyl]carbamate (**36**) (16.8 mg, 1.3%) and *tert*-butyl benzyl[(*trans*-3,*cis*-4)-dibromocyclohexyl]carbamate (**37**) (984 mg, 79%). (**36**): oil; IR (KBr)  $\nu$  3026, 2968, 1689, 1452, 1164 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7.39-7.11 (m, 5H, Ph), 4.70-4.15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 4.15-3.75 (m, 3H, H1, H3, H4), 2.56-2.30 (m, 2H, H2A\*, H5A\*), 2.23-2.02 (m, 1H, H2B\*), 1.97-1.77 (m, 1H, H5B\*), 1.77-1.48 (m, 2H, 2xH6\*), 1.41 (s, 9H, *t*-Bu); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  155.4 (NCOO), 139.5 (C<sub>ipso</sub>, CH), 128.7 (2xCH, Ph), 127.2, 126.8 (3xCH, Ph), 80.7 (C-O), 55.8 (C1\*), 54.8 (2xCH, C3\*, C4\*), 47.8 (CH<sub>2</sub>N), 42.2 (C2\*), 36.6 (C5\*), 31.0 (C6\*), 28.5 (*t*Bu); MS (ES)  $m/z$  [M-55]<sup>+</sup> 390.0/391.9/393.9, [M+23]<sup>+</sup> 467.9/470.0/472.0. Anal. Calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>: C, 48.34; H, 5.63; N, 3.13. Found: C, 48.18; H, 5.67; N, 3.22. (**37**): white solid; 85-7 °C; IR (KBr)  $\nu$  3056, 2976, 1676, 1366, 1241, 1160 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7.40-7.19 (m, 5H, Ph), 4.65 (br s, W<sub>1/2</sub> ≈ 8.5 Hz, 1H, H3\*), 4.59-4.51 (m, W<sub>1/2</sub> ≈ 10.2 Hz, 1H, H4\*), 4.51-4.34 (m, 3H, CH<sub>2</sub>N, H1), 2.70-2.35 (m, 2H), 2.30-2.05 (m, 1H), 2.05-1.75 (m, 2H), 1.75-1.25 (m, 10H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  155.7, 154.7 (NCOO), 139.8, 138.8 (C<sub>ipso</sub>, CH), 128.4 (2xCH, Ph), 127.5, 127.0, 126.0 (3xCH, Ph), 80.2, 79.2 (C-O), 53.0 (broad, C3\*), 52.1, 51.1 (C4\*), 50.2 (C1), 48.4, 47.5 (CH<sub>2</sub>N), 32.6, 31.7 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (*t*Bu), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 24.9, 23.9 (CH<sub>2</sub>); MS (ES)  $m/z$  [M-55]<sup>+</sup> 390.0/392.0/394.0, [M+23]<sup>+</sup> 468.0/470.0/472.0. Anal. Calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>: C, 48.34; H, 5.63; N, 3.13. Found: C, 48.48; H, 5.60; N, 3.36.

**(*trans*-3,*cis*-4)-*N*-Benzyl-3,4-dibromocyclohexanamine (38).** Following the same method as described for the acid hydrolysis of carbamate **29** (see above), compound **37** (199 mg, 0.45 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 mL, 0.05 M) was reacted with TFA (0.64 mL, 8.62 mmol, 19.3 equiv) at rt for 7 h. Work-up and chromatography as usual gave amine **38** (149 mg, 96%): 34-5 °C; IR (film)  $\nu$  3155, 3026, 2944, 1452, 1429, 1176 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.35-7.24 (m, 5H, Ph), 4.71-4.66 (m, W<sub>total</sub> ≈ 19 Hz, 1H, H3), 4.59-4.53 (m, W<sub>total</sub> ≈ 20 Hz, 1H, H4), 3.82 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.11 (tt, *J* = 4.0, 10.0 Hz, 1H, H1), 2.46 (ddt, *J* = 3.7, 11.5, 15.1 Hz, 1H, H5<sub>ax</sub>), 2.31 (ddd, *J* = 3.4, 9.9, 14.4 Hz, 1H, H2<sub>ax</sub>), 2.20 (dm, *J* = 14.5 Hz, 1H, H2<sub>eq</sub>), 2.12-2.03 (m, 1H, H5<sub>eq</sub>), 1.90-1.81 (m, 1H, H6<sub>ax</sub>), 1.80-1.68 (m, 1H, H6<sub>eq</sub>), 1.43 (br s, 1H, NH); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  140.6 (C<sub>ipso</sub>), 128.7 (2xCH, Ph), 128.3 (2xCH, Ph), 127.2 (CH, Ph), 53.6 (C4), 52.9 (C3), 51.4 (CH<sub>2</sub>N), 51.3 (C1), 36.5 (C2), 28.9 (C5), 28.4 (C6); MS (ES)  $m/z$  [M+1]<sup>+</sup> 345.9/347.9/349.9. Anal. Calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>Br<sub>2</sub>N: C, 44.99; H, 4.94; N, 4.04. Found: C, 44.70; H, 5.05; N, 4.26.



**7-Benzyl-*exo*-2-bromo-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (7).** Following the same method as described for the cyclization of amine **31** (see above), compound **38** (117 mg, 0.34 mmol) in 1,3-dichlorobenzene (18 mL, 0.02 M) was reacted with K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (49.1 mg, 0.36 mmol, 1.0 equiv) at 140 °C for 2 d. Work-up and chromatography (12% hexane:AcOEt) gave recovered starting material **38** (13 mg), and compound **7** [28 mg, 31 % (35%)]: oil; IR (film)  $\nu$  3026, 2965, 1452, 1233 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7.56-7.46 (m, Ph), 7.38-7.30 (m, Ph), 7.29-7.22 (m, Ph), 4.37-4.28 (m, H2, minor invertomer), 3.93 (dd, *J* = 3.5, 7.8 Hz, H2, major invertomer), 3.87 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N, major invertomer), 3.52 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>N, major invertomer), 3.62 (s, CH<sub>2</sub>N, minor invertomer), 3.50-3.44 (d, *J* = 4.3 Hz, H1\*, major invertomer), 3.43-3.36 (d, *J* = 4.3 Hz, H1\*, H4\*), 3.26 (t, *J* = 4.5 Hz, H4\*, minor invertomer), 2.60-2.48, 2.36-2.26 (m, 1H), 2.08 (dd, *J* = 8.0, 13.8 Hz, 1H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.53-1.44 (m, 1H), 1.38-1.23 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  139.9 (C<sub>ipso</sub>), 128.6, 128.4, 128.3, 127.0 (5xCH, Ph); 67.2 (C1\*, major invertomer), 64.5 (C1\*, minor invertomer), 60.5 (C4\*, minor invertomer), 60.2 (C4\*, major invertomer), 52.2 (CH<sub>2</sub>N), 51.5 (C2, major invertomer), 50.8 (C2, minor invertomer), 44.1 (C3\*, major invertomer), 41.1 (C3\*, minor invertomer), 27.9 (C5\*, minor invertomer), 26.0 (C5\*, major invertomer), 25.7 (C6\*, major invertomer), 22.8 (C6\*, minor invertomer); MS (ES) *m/z* [M+1]<sup>+</sup> 266.0/268.0. Anal. Calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BrN: C, 58.66; H, 6.06; N, 5.26. Found: C, 58.40; H, 6.22; N, 5.37.

***tert*-Butyl allyl(cyclohex-3-enyl)carbamate (39).** To a solution of carbamate **28** (414 mg, 2.10 mmol) in dry DMF (17 mL, 0.12 M), at 0 °C under argon, NaH (213.6 mg, 5.77 mmol, 2.76 equiv) was added; then, after 2 min allyl bromide (0.44 mL, 5.04 mmol, 2.4 equiv) was added, and the mixture was stirred at rt for 4 d. Then, water was added, and the mixture was extracted with ethyl ether (x3); the organic phase was washed with brine, dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated. The crude was submitted to chromatography (2% hexane: AcOEt) to give recovered starting material **28** (56 mg), and compound **39** [336 mg, 68% (78%)]: oil; IR (film)  $\nu$  3026, 2975, 1693, 1406, 1365, 1174 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  5.96-5.72 (m, 1H, H2'), 5.62 (s, 2H, H3, H4), 5.24-5.00 (m, 2H, 2xH3'), 4.20 (br s, 1H, H1), 3.75 (s, 2H, 2xH1'), 2.15 (s, 4H, 2xH2\*, 2xH5\*), 1.86-1.56 (m, 2H, 2xH6\*), 1.46 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  155.6 (NCOO), 136.5 (C2'), 126.6, 125.7 (C3, C4), 115.4 (C3'), 79.6 (C-O), 52.0 (C1), 45.8 (C1'), 29.8 (C2\*), 28.6 (<sup>t</sup>Bu), 27.7 (C6\*), 26.1 (C5\*); MS (ES) *m/z* [M-55]<sup>+</sup> 182.1, [M+23]<sup>+</sup> 260.0, [2M+23]<sup>+</sup> 497.2. Anal. Calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>: C, 70.85; H, 9.77; N, 5.90. Found: C, 70.57; H, 9.90; N, 5.90.

***tert*-Butyl allyl[(1*S*,3*S*,4*S*)-3,4-dibromocyclohexyl]carbamate (40).** To a solution of carbamate **39** (38.3 mg, 0.16 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 mL, 0.06 M) under argon, Et<sub>4</sub>NBr (350 mg, 1.66 mmol, 10.0 equiv) was added at rt. After stirring 2 min, the mixture was cooled at -78 °C, Br<sub>2</sub> (0.01 mL, 0.20 mmol, 1.2 equiv) was added, and the reaction was stirred at this temperature for 2.5 h. Then, the mixture was warmed at rt, and an aqueous saturated Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> solution was added; the organic phase was separated, the aqueous layer was extracted with AcOEt (x4), and the combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated. The crude was purified by silica gel column chromatography eluting with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, to give compound **40** (48 mg, 74%): oil; IR (film)  $\nu$  3080, 2976, 1694, 1407, 1366, 1175 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  5.91-5.74 (m, 1H, H2'), 5.24-5.07 (m, 2H, 2xH3'), 4.71 (m, W<sub>1/2</sub> ≈ 9 Hz, W = 18.0 Hz, 1H, H3\*), 4.60 (m, W<sub>1/2</sub> ≈ 9 Hz, W = 16.5 Hz, 1H, H4\*), 4.55 (br s,

1H, H1), 3.82 (br s, 2xH1'), 2.67 (br s, 1H, H5<sub>eq</sub>), 2.58 (t, *J* = 14.1 Hz, 1H, H2<sub>eq</sub>), 2.16 (br s, H6<sub>eq</sub>), 2.10-1.98 (m, 2H, H2<sub>ax</sub>, H5<sub>ax</sub>), 1.66 (dm, *J* = 13.0 Hz, 1H, H6<sub>ax</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 155.2 (NCOO), 135.7 (broad, C2'), 116.0 (broad, C3'), 79.9 (C-O), 53.0 (C3\*), 52.1 (C4\*), 51.1, 49.7 (C1), 47.4, 46.3 (C1'), 32.7 (C5), 28.6 [C2, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 24.9 (C6); MS (ES) *m/z* [M+23]<sup>+</sup> 417.9/419.9/421.9. Anal. Calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>: C, 42.34; H, 5.84; N, 3.53. Found: C, 42.19; H, 6.09; N, 3.75.

**(1R,3S,4S)-N-Allyl-3,4-dibromocyclohexanamine (41).** To a solution of compound **40** (240 mg, 0.60 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL, 0.05 M), trifluoroacetic acid (0.87 mL, 11.6 mmol, 19.3 equiv) was added at rt and under argon. The mixture was stirred for 7 h. The solvent was removed and the residue was dissolved in CHCl<sub>3</sub>. The mixture was washed with an aqueous saturated K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution, and was extracted with CHCl<sub>3</sub> (x3); the combined organic phases were dried over K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, filtered and evaporated. The crude was submitted to chromatography (2% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH) affording compound **41** (172 mg, 96%) of the expected amine: oil; IR (film) ν 3310, 3074, 2945, 1641, 1450, 1433, 1177, 919 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.91 (ddt, *J* = 6.0, 10.2, 17.0 Hz, 1H, H2'), 5.19 (dd, *J* = 1.6, 17.2 Hz, 1H, H3'<sub>cis</sub>), 5.11 (dd, *J* = 1.5, 10.2 Hz, 1H, H3'<sub>trans</sub>), 4.70-4.65 (m, *W*<sub>total</sub> = 16.5 Hz, 1H, H3), 4.60-4.55 (m, *W*<sub>total</sub> = 17.2 Hz, 1H, H4), 3.29 (dm, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.07 (tt, *J* = 4.0, 10.3 Hz, 1H, H1), 2.47 (ddt, *J* = 3.7, 11.7, 15.4 Hz, 1H, H5<sub>ax</sub>), 2.31-2.13 (m 2H, 2xH2), 2.11-2.00 (m, 1H, H5<sub>eq</sub>), 1.89-1.59 (m, 1H, H6<sub>eq</sub>), 1.75-1.62 (m, 1H, H6<sub>ax</sub>), 1.23 (br s, 1H, NH); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 136.8 (C2'), 116.3 (C3'), 53.3, 52.9 (C3, C4), 51.0 (C1), 49.6 (C1'), 36.1 (C2), 28.7, 28.1 (C5, C6); MS (ES) *m/z* [M+1]<sup>+</sup> 296.0/298.0/300.0. Anal. Calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>2</sub>N·1/2H<sub>2</sub>O: C, 35.32; H, 5.27; N, 4.58. Found: C, 35.30; H, 5.52; N, 4.75.

**General procedure for the synthesis of compounds 11-14.** The corresponding 6-amino-2-chloropyridine-3,5-dicarbonitrile was suspended in a 3:1 mixture of THF-EtOH (15 mL/mmol of starting pyridine). An excess of the secondary amine (or its hydrochloride) **5** (or **8**) was then added, followed by an equimolar amount of triethylamine. The mixture was then heated under reflux and the transformation followed by TLC. After cooling down, the solvent was removed *in vacuo* and the resulting crude subjected to flash column chromatography, after which compounds **11-14** were obtained as white solids.

**2-Amino-6-(pyrrolidin-1'-yl)pyridine-3,5-dicarbonitrile (11).** Following the **General Procedure**, 6-amino-2-chloropyridine-3,5-dicarbonitrile (**9**) (357 mg, 2 mmol) was mixed with pyrrolidine (**8**) (0.2 mL, 2.4 mmol, 1.2 equiv) and NEt<sub>3</sub> (0.28 mL, 2 mmol, 1 equiv) in a 3:1 solution of THF-EtOH (30 mL, 0.07 M). After 90 min under reflux, TLC analysis showed the completion of the reaction. After flash column chromatography (100% DCM) compound **11** (402 mg, 1.89 mmol, 95%) was isolated. Spectroscopy data were found to match the ones collected in the literature.<sup>21</sup>

**2-Amino-6-(pyrrolidin-1'-yl)-4-phenylpyridine-3,5-dicarbonitrile (12).** Following the **General Procedure**, 6-amino-2-chloro-4-phenylpyridine-3,5-dicarbonitrile (**10**) (509 mg, 2 mmol), compound **12** (360 mg, 1.24 mmol, 62%) was obtained after 90 min of reaction and flash column chromatography (100% DCM). Spectroscopy data were found to match the ones collected in the literature.<sup>22</sup>

**2-Amino-6-(7'-azabicyclo[2.2.1]heptan-7'-yl)pyridine-3,5-dicarbonitrile (13).** Following the **General Procedure**, 6-amino-2-chloropyridine-3,5-dicarbonitrile (**9**) (57 mg,

0.32 mmol) was suspended in a 3:1 solution of THF-EtOH (4.8 mL, 0.07 M) and NEt<sub>3</sub> (0.05 mL, 0.39 mmol, 1.2 equiv) and treated with 7-azabicyclo[2.2.1]heptane (**5**) hydrochloride (52 mg, 0.39 mmol, 1.2 equiv). After flash column chromatography (40% hexane in DCM) compound **13** (69 mg, 0.29 mmol, 90%) was isolated as colorless solid: 189-91 °C; IR (KBr)  $\nu$  3469, 3347, 2208, 1627, 1599, 1527, 1460, 1360, 1138, 944, 766 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7.69 (s, 1H, H4), 5.39-5.18 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.04 (s, 2H, H1', H4'), 1.93-1.70 (m, 4H, H2', H3', H5', H6'), 1.58-1.44 (m, 4H, H2', H3', H5', H6'); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  160.0 (C6), 157.9 (C2), 148.9 (C4), 118.4, 116.5 (2  $\times$  C $\equiv$ N), 83.1, 81.0 (C3, C5), 57.6 (C1', C4'), 29.4 (C2', C3', C5', C6'); MS (ES)  $m/z$  [M+1]<sup>+</sup> 240.2/241.2. Anal. Calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>: C, 65.25; H, 5.48; N, 29.27. Found: C, 64.98; H, 5.39; N, 29.04.

**2-Amino-6-(7'-azabicyclo[2.2.1]heptan-7'-yl)-4-phenylpyridine-3,5-dicarbonitrile (14).** Following the **General Procedure**, 6-amino-2-chloro-4-phenylpyridine-3,5-dicarbonitrile (**10**) (82 mg, 0.32 mmol), compound **14** (16 mg, 0.05 mmol, 16%) was obtained after 36 h of reaction and flash column chromatography (1:1 hexane- DCM) as a colorless solid: 184-6 °C; IR (KBr)  $\nu$  3432, 3337, 3233, 2210, 1637, 1557, 1523, 1497, 1451, 1436, 708 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7.61-7.42 (m, 5H, Ph), 5.45-5.27 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.08 (s, 2H, H1', H4'), 1.97-1.79 (m, 4H, H2', H3', H5', H6'), 1.60-1.48 (m, 4H, H2', H3', H5', H6'); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  161.7 (C6), 160.0 (C2), 158.9 (C4), 134.7 (C, Ph), 130.5, 128.9, 128.6 (CH, Ph), 117.8, 116.6 (2  $\times$  C $\equiv$ N), 84.1, 82.2 (C3, C5), 57.9 (C1', C4'), 29.3 (C2', C3', C5', C6'); MS (ES)  $m/z$  [M+1]<sup>+</sup> 316.0/317.0, [M+23]<sup>+</sup> 338.0/339.0. Anal. Calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>: C, 72.36; H, 5.43; N, 22.21. Found: C, 72.08; H, 5.59; N, 21.99.

**General procedure for the synthesis of compounds 15-18.**<sup>23</sup> The corresponding pyridine and CuCl<sub>2</sub> (1.5 equiv) were dissolved in dry MeCN under argon. Isoamylnitrite (1.5 equiv) was added and the mixture heated at 65 °C until TLC analysis showed completion of the reaction. The solution was acidified (HCl 2N) to pH= 3 and extracted with DCM. After drying the organic layer with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, the solvent was removed *in vacuo* and the crude product purified by flash column chromatography using hexane-DCM mixtures.

**2-Chloro-6-(pyrrolidin-1'-yl)pyridine-3,5-dicarbonitrile (15).** Following the **General Procedure**, 2-amino-6-(pyrrolidin-1'-yl)pyridine-3,5-dicarbonitrile (**11**) (43 mg, 0.2 mmol), provided after 12h compound **15** (39 mg, 0.17 mmol, 84%; flash column chromatography (40% DCM in hexane)] as a colorless solid: 168-70 °C; IR (KBr)  $\nu$  2223, 1596, 1550, 1486, 1409, 1335, 1276, 1063, 1034, 754 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7.88 (s, 1H, H4), 4.15-3.56 (br s, 4H, H2', H5'), 2.06 (s, 4H, H3', H4'); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  155.2 (C6), 155.0 (C2), 149.6 (C4), 117.0, 115.0 (2  $\times$  C $\equiv$ N), 96.3, 89.1 (C3, C5), 50.0 (C2', C5'), 29.9 (C3', C4'); MS (ES)  $m/z$  [M+1]<sup>+</sup> 233.1/234.9. Anal. Calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>4</sub>: C, 56.78; H, 3.90; Cl, 15.24; N, 24.08. Found: C, 56.50; H, 4.01; Cl, 15.27; N, 24.29.

**2-Chloro-6-(pyrrolidin-1'-yl)-4-phenylpyridine-3,5-dicarbonitrile (16).** Following the **General Procedure**, 2-amino-6-(pyrrolidin-1'-yl)-4-phenylpyridine-3,5-dicarbonitrile (**12**) (57.9 mg, 0.200 mmol) provided after 17 h compound **16** [(39.5 mg, 0.128 mmol, 64%; flash column chromatography (1:1 DCM-hexane)] as a colorless solid: 210-2 °C; IR (KBr)  $\nu$  2223, 2211, 1580, 1562, 1535, 1482, 1454, 1335, 1265, 1248, 1054, 746, 709 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7.63-7.39 (m, 5H, Ph), 4.08-3.76 (br s, 4H, H2', H5'), 2.05 (s, 4H, H3',

H4');  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  161.9 (C6), 155.0, 154.3 (C2, C4), 132.8 (C, Ph), 130.0, 128.1, 127.6 (CH, Ph), 115.4, 114.0 ( $2 \times \text{C}\equiv\text{N}$ ), 96.5, 88.3 (C3, C5), 49.3 (C2', C5'), 28.8 (C3', C4'); MS (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  309.0/311.0/310.0,  $[\text{M}+23]^+$  331.0/333.0/332.0. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_4$ : C, 66.13; H, 4.24; Cl, 11.48; N, 18.15. Found: C, 65.98; H, 4.36; Cl, 10.88; N, 18.01.

**2-Chloro-6-(7'-azabicyclo[2.2.1]heptan-7'-yl)pyridine-3,5-dicarbonitrile (17).**

Following the **General Procedure**, 2-amino-6-(7'-azabicyclo[2.2.1]heptan-7'-yl)pyridine-3,5-dicarbonitrile (**13**) (47.9 mg, 0.2 mmol) afforded after 90 min compound **17** [(34 mg, 0.131 mmol, 66%, flash column chromatography (30% DCM in hexane)], as a colorless solid: 124-6 °C; IR (KBr)  $\nu$  3068, 2948, 2230, 1594, 1520, 1574, 1454, 1403, 1260, 1204, 1163, 1046, 872, 755  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.86 (m, 1H, H4), 5.18 (s, 2H, H1', H4'), 2.01-1.77 (m, 4H, H2', H3', H5', H6'), 1.73-1.53 (m, 4H, H2', H3', H5', H6');  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  155.6 (C6), 155.3 (C2), 149.3 (C4), 116.4, 114.8 ( $2 \times \text{C}\equiv\text{N}$ ), 97.4, 90.1 (C3, C5), 58.2 (C1', C4'), 29.4 (C2', C3', C5', C6'); MS (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  259.0/261.0/260.0,  $[\text{M}+23]^+$  281.0/283.0/282.0. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_4$ : C, 60.35; H, 4.29; Cl, 13.70; N, 21.66. Found: C, 60.18; H, 4.31; Cl, 13.17; N, 21.54.

**2-Chloro-6-(7'-azabicyclo[2.2.1]heptan-7'-yl)-4-phenylpyridine-3,5-dicarbonitrile (18).**

Following the **General Procedure**, 2-amino-6-(7'-azabicyclo[2.2.1]heptan-7'-yl)-4-phenylpyridine-3,5-dicarbonitrile (**14**) (20.6 mg, 0.065 mmol) afforded after 6h compound **18** (11 mg, 0.033 mmol, 50%), after flash column chromatography (30% DCM in hexane), as a colorless solid: 195-7 °C; IR (KBr)  $\nu$  2227, 1560, 1499, 1480, 1049, 721  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.66-7.39 (m, 5H, Ph), 5.23 (s, 2H, H1', H4'), 2.04-1.81 (m, 4H, H2', H3', H5', H6'), 1.74-1.55 (m, 4H, H2', H3', H5', H6');  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  162.6 (C6), 156.1, 156.0 (C2, C4), 133.5 (C, Ph), 131.1, 129.1, 128.6 (CH, Ph), 116.2, 114.8 ( $2 \times \text{C}\equiv\text{N}$ ), 98.4, 90.6 (C3, C5), 58.4 (C1', C4'), 29.4 (C2', C3', C5', C6'); MS (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  335.2/337.2/336.2. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClN}_4$ : C, 68.16; H, 4.52; Cl, 10.59; N, 16.73. Found: C, 67.90; H, 4.69; Cl, 10.34; N, 17.07.

**Intramolecular free radical reaction of precursor 42. (A) Slow addition of  $\text{HSnBu}_3$ .** To a deoxygenated solution of carbamate **42** (58 mg, 0.17 mmol) in dry toluene (8 mL, 0.02 M) and AIBN (5 mg),  $\text{HSnBu}_3$  (0.07 mL, 0.25 mmol, 1.5 equiv) in dry, deoxygenated toluene (2 mL) containing AIBN (5 mg) was slowly added in 14 h at 95 °C. After the addition the mixture was heated at the same temperature for 10 h more. The reaction was cooled at rt, the solvent was removed, the residue was dissolved in ethyl ether, and washed with an aqueous saturated KF solution. The organic phase was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and the solvent was evaporated. The crude was submitted to chromatography (20%  $\rightarrow$  50% hexane: AcOEt), to give compound **46** (16 mg, 36%), a mixture of compounds **42/46** (11 mg, 4:1) and alcohols **46A** (2.6 mg, 6%) and **46B** (2 mg, 4%). **46**: white solid; mp 87-9 °C; IR (KBr)  $\nu$  3043, 2955, 1705, 1460, 1154  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.39 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H, H2'), 7.67 (dd,  $J$  = 2.4, 8.1 Hz, 1H, H4'), 7.32 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, H5'), 5.09 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.28 (s, 2H, H1, H4), 1.81-1.70 (m, 4H), 1.48-1.38 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  154.9 (NCOO), 151.2 (C6'), 149.4 (C2'), 138.8 (C4'), 131.6 (C3'), 124.3 (C5'), 63.4 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 56.4 (C1, C4), 29.8 ( $4 \times \text{CH}_2$ ); MS (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  267.3/269.2,  $[\text{M}+23]^+$  289.2/291.3,  $[2\text{M}+23]^+$  555.5/557.5. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$ : C, 58.54; H, 5.67; N,

10.50. Found: C, 58.42; H, 5.60; N, 10.75. **(6-Chloropyridin-3-yl)methyl *exo*-2-hydroxy-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-7-carboxylate (46A)**:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.41 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.69 (dd,  $J$  = 2.5, 8.2 Hz, 1H), 7.33 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.34 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 4.20 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 3.95 (td,  $J$  = 1.8, 6.7 Hz, 1H), 1.88 (dd,  $J$  = 6.8, 13.1 Hz, 1H), 1.82-1.54 (m, 4H), 1.36-1.24 (m, 2H); MS (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  283.0/285.0,  $[\text{M}+23]^+$  305.0/307.0. **(6-Chloropyridin-3-yl)methyl *endo*-2-hydroxy-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-7-carboxylate (46B)**:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.40 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J$  = 2.5, 8.2 Hz, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.42-4.31 (m, 1H), 4.28-4.18 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 2H), 1.88-1.72 (m, 1H), 1.72-1.50 (m, 3H), 1.11 (dd,  $J$  = 3.4, 12.7 Hz, 1H); MS (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  283.0/285.0,  $[\text{M}+23]^+$  305.0/307.0.

**Acetylation of alcohols 46A and 46B. General Method.** The alcohols were treated with a mixture of  $\text{Ac}_2\text{O}$ / py (1: 1, vol), at rt for 21h. Then, the solvents and reagents were evaporated, and the residue was submitted to chromatography (25% hexane: AcOEt) to give the expected compounds. **(6-Chloropyridin-3-yl)methyl *exo*-2-acetoxy-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-7-carboxylate (46C)**. Following the **General Method** for acetylation compound **46A** (14.9 mg, 0.05 mmol) was treated with  $\text{Ac}_2\text{O}$ / py (2 mL, 2 mL) to give compound **46C** (15 mg, 88%): oil; IR (film)  $\nu$  3086, 2955, 1738, 1709, 1590, 1568, 1462, 1409, 1377, 1317, 1243, 1099  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.40 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H, H2'), 7.68 (dd,  $J$  = 2.4, 8.2 Hz, 1H, H4'), 7.33 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, H5'), 5.11 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.73 (dd,  $J$  = 2.4, 7.0 Hz, 1H, H2), 4.42-4.30 (m, 2H, H1, H4), 2.03-1.87 (m, 4H,  $\text{CH}_3$ , H3<sub>endo</sub>), 1.87-1.61 (m, 3H, H3<sub>exo</sub>, H5<sub>exo</sub>, H6<sub>exo</sub>), 1.47-1.29 (m, 2H, H5<sub>endo</sub>, H6<sub>endo</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  170.9 (COO), 155.1 (NCOO), 151.4 (C6'), 149.5 (C2'), 138.8 (C4'), 131.5 (C3'), 124.3 (C5'), 76.5 (C2), 63.6 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 60.5, 55.4 (C1, C4), 39.0 (C3), 28.5, 24.7 (C5, C6), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ); MS (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  325.3/327.2,  $[\text{M}+23]^+$  347.2/349.2. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4$ : C, 55.48; H, 5.28; N, 8.63. Found: C, 55.76; H, 5.19; N, 8.71.

**(6-Chloropyridin-3-yl)methyl *endo*-2-acetoxy-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-7-carboxylate (46D)**. Following the **General Method** for acetylation compound **46B** (6.8 mg, 0.02 mmol) was treated with  $\text{Ac}_2\text{O}$ / py (2 mL, 2 mL) to give compound **46D** (6.9 mg, 88%): white solid; mp 92-4 °C; IR (KBr)  $\nu$  3023, 2963, 1732, 1704, 1590, 1571, 1465, 1412, 1376, 1308, 1264, 1240, 1116  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.40 (dd,  $J$  = 0.8, 2.3 Hz, 1H, H2'), 7.68 (dd,  $J$  = 2.7, 8.2 Hz, 1H, H4'), 7.34 (dd,  $J$  = 0.8, 8.2 Hz, 1H, H5'), 5.10 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.99-4.90 (m, 1H, H2), 4.48 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 1H, H1), 4.31-4.24 (m, 1H, H4), 2.54-2.25 (m, 1H, H3<sub>exo</sub>), 2.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.96 (ddd,  $J$  = 3.9, 9.0, 12.7 Hz, 1H, H6<sub>endo</sub>), 1.87-1.75 (m, 1H, H5<sub>exo</sub>), 1.71-1.59 (m, 1H, H6<sub>exo</sub>), 1.54 (ddd,  $J$  = 4.3, 9.0, 11.7 Hz, 1H, H5<sub>endo</sub>), 1.24 (dd,  $J$  = 3.5, 13.3 Hz, 1H, H3<sub>endo</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  170.8 (COO), 154.8 (NCOO), 151.5 (C6'), 149.6 (C2'), 138.9 (C4'), 131.3 (C3'), 124.4 (C5'), 72.7 (C2), 63.7 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 58.2 (C1), 57.0 (C4), 37.0 (C3), 29.4 (C5), 22.2 (C6), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ); MS (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  325.2/327.2,  $[\text{M}+23]^+$  347.2/349.2. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4$ : C, 55.48; H, 5.28; N, 8.63. Found: C, 55.76; H, 5.16; N, 8.91.

**(B) Fast addition of  $\text{HSnBu}_3$ .**  $\text{HSnBu}_3$  (0.07 mL, 0.25 mmol, 1.7 equiv) in dry toluene (0.5 mL) was added to compound **42**<sup>11a,b</sup> (52 mg, 0.15 mmol) in toluene (0.02M) under reflux. After addition the mixture was heated at the same temperature for 3 h. The reaction was cooled at rt, the solvent was removed, and the residue was dissolved in ethyl

ether and washed with an aqueous saturated KF solution. The organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent evaporated. The crude was submitted to chromatography (20% → 50% hexane: AcOEt) to yield **6-chloropyridin-3-yl methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-7-carboxylate (46)** (34 mg, 84%) and **pyridin-3-ylmethyl 7-azabicyclo[2.2.1]heptane-7-carboxylate (47)** (2.6 mg, 8%). **47**: oil; IR (film)  $\nu$  2950, 1705, 1429 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  8.63 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H2'), 8.57 (dd, *J* = 4.8 Hz, 1H, H6'), 7.70 (dm, *J* = 7.8 Hz, 1H, H4'), 7.30 (dd, *J* = 4.8, 7.7 Hz, 1H, H5'), 5.13 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.30 (s, 2H, H1, H4), 1.84-1.71 (m, 4H), 1.50-1.35 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  155.2 (c, NCOO), 149.6 (C2'), 149.5 (C6'), 135.9 (C4'), 132.7 (C3'), 123.6 (C5'), 64.3 (CH<sub>2</sub>O), 56.4 (C1, C4), 29.9 (br, C2, C3, C5, C6); MS (ES) *m/z* [M+1]<sup>+</sup> 233.1, [M+23]<sup>+</sup> 255.1. HRMS calcd for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 233.1284 (M + H<sup>+</sup>), found 233.1283 (M + H<sup>+</sup>).

**2-Chloro-N-(cyclohex-3-enyl)nicotinamide (49)**. To a solution of carbamate **21**<sup>11b</sup> (795 mg, 3.44 mmol) in dry CH<sub>3</sub>CN (44 mL, 0.1 M), TMSI (1.96 mL, 13.33 mmol, 3.88 equiv) was added at 0 °C, and the mixture was stirred for 30 min under argon. Then, methanol (12.3 mL) was added, and the reaction was warmed at rt. After 30 min, the solvent was removed, and resulting **cyclohex-3-enamine (22)**<sup>15a</sup> was dissolved in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 mL, 0.2 M). The solution was cooled at 0 °C, Et<sub>3</sub>N (1.20 mL, 8.62 mmol, 2.51 equiv) and acid chloride **48** (761 mg, 4.31 mmol, 1.26 equiv) [prepared from commercial 2-chloronicotinic acid as described.<sup>30</sup>] was added. The bath was removed and the reaction was warmed at rt for 17 h. Then, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (8.8 mL, 2 M) was added. The resulting solution was neutralized with aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> solution, and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x3). The organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated. The crude was submitted to chromatography (50% hexane: AcOEt), which gave **2-chloro-N-(cyclohex-3-enyl)nicotinamide (49)** (707 mg, 87%): white solid; 92-94 °C; IR (KBr)  $\nu$  3470, 3268, 3062, 2920, 1635, 1585, 1543, 1397 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8.46 (dd, *J* = 2.0, 4.7 Hz, 1H, H6'), 8.12 (dd, *J* = 2.0, 7.8 Hz, 1H, H4'), 7.35 (dd, *J* = 4.7, 7.4 Hz, 1H, H5'), 6.52 (br s, 1H, NH), 5.79-5.73 (m, 1H, H4), 5.70-5.63 (m, 1H, H3), 4.44-4.33 (m, 1H, H1), 2.52 (dm, *J* = 17.2 Hz, 1H, H2<sub>ec</sub>), 2.30-2.13 (m, 2H, 2xH5), 2.13-1.93 (m, 2H, H2<sub>ax</sub>, H6<sub>ec</sub>), 1.85-1.74 (m, 1H, H6<sub>ax</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  164.1 (NHCO), 150.1 (C6'), 147.2 (C2'), 140.0 (C4'), 131.6 (C3'), 127.4 (C4), 124.2 (C3), 123.0 (C5'), 45.5 (C1), 31.4 (C2), 27.6 (C6), 23.2 (C5); MS (ES) *m/z* [M+1]<sup>+</sup> 237.1/239.1, [M+23]<sup>+</sup> 259.0/261.0. Anal. Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O: C, 60.89; H, 5.54; N, 11.84. Found: C, 60.68; H, 5.83; N, 11.55.

**Bromination of 2-chloro-N-(cyclohex-3-enyl)nicotinamide (49)**. To a solution of compound **49** (506 mg, 2.14 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL, 0.09 M), Et<sub>4</sub>NBr (4.51 g, 21.4 mmol, 10 equiv) was added and the mixture was stirred 5 min at rt, under argon. Then, Br<sub>2</sub> (0.12 mL, 2.35 mmol, 1.1 equiv) was added at -78 °C. After 1 h stirring, the mixture was warmed at rt, and an aqueous saturated Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> solution was added until the color disappeared. The mass was extracted with AcOEt (x3), and the organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated. The crude was submitted to chromatography (silica gel, 0.2% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH) affording 2-chloro-N-(*trans*-3,*cis*-4-dibromocyclohexyl)nicotinamide (**50**) (102 mg, 12%) and 2-chloro-N-(*cis*-3,*trans*-4-dibromocyclohexyl)nicotinamide (**51**) (530 mg, 62%). **(50)**: white solid; 164-6 °C; IR (KBr)  $\nu$  3270, 3071, 2950, 1644, 1544, 1400 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.46 (dd, *J* = 2.0, 4.7 Hz, 1H, H6'), 8.08 (dd, *J* = 2.0, 7.6 Hz,

1H, H4'), 7.35 (dd,  $J$  = 4.8, 7.6 Hz, 1H, H5'), 6.43 (d,  $J$  ≈ 7.1 Hz, 1H, NH), 4.73-4.50 (m, 3H, H1, H3, H4), 2.75-2.58 (m, 1H, H5\*), 2.48 [ddd,  $J$  = 3.2, 11.2, 14.3 Hz, 1H, H2\* (ax)], 2.35 [dm,  $J$  = 14.3 Hz, 1H, H2\* (eq)], 2.15-2.00 (m, 2H, H5\*, H6\*), 2.00-1.82 (m, 1H, H6\*);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  164.1 (NCO), 151.2 (C6'), 147.2 (C2'), 139.9 (C4'), 131.3 (C3'), 123.0 (C5'), 52.0, 51.3 (C3, C4), 45.0 (C1), 34.6 (C2\*), 28.3 (C5\*), 27.1 (C6\*); MS (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  395.0/397.0/398.9. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{ClN}_2\text{O}$ : C, 36.35; H, 3.30; N, 7.07. Found: C, 36.34; H, 3.27; N, 7.04. (**51**): white solid; 161-3 °C; IR (KBr)  $\nu$  3436, 3263, 3071, 2934, 1638, 1551, 1398  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.48 (dd,  $J$  = 2.0, 4.8 Hz, 1H, H6'), 8.09 (dd,  $J$  = 2.0, 7.6 Hz, 1H, H4'), 7.35 (dd,  $J$  = 4.8, 7.6 Hz, 1H, H5'), 6.76 (br s, 1H, NH), 4.34-4.16 (m, 3H, H1, H3, H4), 2.91 (dtd,  $J$  = 1.9, 4.1, 13.8 Hz, 1H), 2.58 (ddt,  $J$  = 3.7, 6.1, 14.4 Hz, 1H), 2.26-2.12 (m, 1H), 2.11-1.94 (m, 2H), 1.68-1.53 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  164.0 (NCO), 151.3 (C6'), 147.2 (C2'), 140.0 (C4'), 131.3 (C3'), 123.0 (C5'), 54.5, 52.6, 47.2 (C3, C4, C1), 40.3, 32.6, 30.5; EM (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  395.0/397.0/399.0. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{ClN}_2\text{O}$ : C, 36.35; H, 3.30; N, 7.07. Found: C, 36.51; H, 3.32; N, 6.89.

**(2-Bromo-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)(2-chloropyridin-3-yl)methanone (43).**

To a solution of compound (**51**) (117 mg, 0.30 mmol) in dry DMF (3 mL, 0.1 M) under argon and at 0 °C, NaH (15 mg, 0.38 mmol, 1.27 equiv, 60% in oil) was added. The mixture was stirred at rt for 24 h. Then, the flask was cooled, water was added, the mixture was extracted with ethyl ether (x4) and the organic layer was washed with brine. The organic phase was dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated. The crude was submitted to column chromatography (silica gel, 1%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH) to yield radical precursor **43** (76 mg, 81%): white solid 173-6 °C; IR (KBr)  $\nu$  3062, 2950, 1634, 1579, 1459, 1432, 1400  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.47-8.46 (m, H6', minor invertomer), 8.44 (dd,  $J$  = 2.0, 4.9 Hz, H6', major invertomer), 7.94 (dd,  $J$  = 1.9, 7.6 Hz, H4', major invertomer), 7.76 (dd,  $J$  = 1.8, 7.5 Hz, H4', minor invertomer), 7.32 (dd,  $J$  = 4.8, 7.6 Hz, 1H, H5'), 5.01 (d,  $J$  = 5.4 Hz, H1, minor invertomer), 4.94 (t,  $J$  = 4.6 Hz, H4, major invertomer), 4.15-4.09 (m, H2, minor invertomer), 4.04 (dd,  $J$  = 3.4, 7.0 Hz, H2, major invertomer), 3.88 (d,  $J$  = 5.3 Hz, H1, major invertomer), 3.82 (t,  $J$  = 4.5 Hz, H4, minor invertomer), 2.44-2.25 (m, 2H, 2xH3), 2.24-2.06 (m, 1H, H6<sub>exo</sub>), 2.06-1.79 (m, 1H, H5<sub>exo</sub>), 1.64-1.35 (m, 2H, H5<sub>endo</sub>, H6<sub>endo</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  162.8 (NCO, major invertomer), 162.6 (NCO, minor invertomer), 150.5 (C6'), 147.5 (C2'), 139.2 (C4', major invertomer), 137.4 (C4', minor invertomer), 132.5 (C3', minor invertomer), 132.1 (C3', major invertomer), 122.7 (C5', minor invertomer), 122.5 (C5', major invertomer), 65.4/65.3 (C1, major invertomer; presence of rotamers), 61.5/61.4 (C1, minor invertomer; presence of rotamers), 57.7 (C4, minor invertomer), 53.8/53.7 (C4, major invertomer), 49.9/49.8 (C2, major invertomer), 47.9 (C2, minor invertomer), 44.2 (C3, minor invertomer), 42.9 (C3, major invertomer), 29.7 (C5\*, minor invertomer), 28.6 (C5\*, major invertomer), 28.2 (C6\*, major invertomer), 27.2 (C6\*, minor invertomer); MS (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  315.0/317.0/319.0,  $[\text{M}+23]^+$  336.9/339.0/341.0. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrClN}_2\text{O}$ : C, 45.67; H, 3.83; N, 8.88. Found: C, 45.38; H, 3.79; N, 8.85.

**Intramolecular free radical reaction of precursor 43.** To a deoxygenated solution of carbamate **43** (40 mg, 0.13 mmol) in dry toluene (6 mL, 0.02 M), AIBN (2 mg) was added. Then, a solution of  $\text{HSnBu}_3$  (0.05 mL, 0.19 mmol, 1.5 equiv) in dry, deoxygenated toluene

(1.4 mL) was slowly added in 6 h, at 120 °C. The mixture was cooled, and the solvent was evaporated. The residue was dissolved in ethyl ether, and treated with a 10% aqueous KF solution for 12 h. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl ether (x3). The organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated. The crude was submitted to chromatography (0.5% → 1% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH) to give **7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl(2-chloropyridin-3-yl)methanone (52)** (15.7 mg, 52%) and **7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl(pyridin-3-yl)methanone (53)** (6.1 mg, 24%). **52**: white solid; 132-4 °C; IR (KBr)  $\nu$  3038, 2954, 1623, 1581, 1399, 1068 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.45 (dd,  $J$  = 4.8, 2.0 Hz, 1H, ), 7.68 (dd,  $J$  = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J$  = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 4.84 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 3.70 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 2.03-1.80 (m, 4H), 1.63-1.46 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  162.1 (NCO), 150.3 (C6'), 147.7 (C2'), 137.1 (C4'), 132.9 (C3'), 122.6 (C5'), 58.0 (C1\*), 53.6 (C4\*), 30.7 (2C), 29.2 (2C) (C2, C3, C5, C6); MS (ES)  $m/z$  [M+1]<sup>+</sup> 237.1, [M+23]<sup>+</sup> 259.0. Anal. Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O: C, 60.89; H, 5.54; N, 11.84. Found: C, 60.65; H, 5.36; N, 11.71. **(53)**: white solid; 58-60 °C; IR (KBr)  $\nu$  3018, 2950, 1620, 1413, 1140 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.80 (s, 1H, H2'), 8.69 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H, H6'), 7.90 (dm,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, H4'), 7.37 (dd,  $J$  = 5.0, 7.7 Hz, 1H, H5'), 4.78 (br s, 1H, H1\*), 4.11 (br s, 1H, H4\*), 2.08-1.70 (m, 4H), 1.61-1.46 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  166.1 (NCO), 151.5 (C6'), 148.8 (C2'), 135.7 (C4'), 132.2 (C3'), 123.6 (C5'), 59.2 (C1\*), 54.2 (C4\*), 30.8 (2xCH<sub>2</sub>), 28.9 (2xCH<sub>2</sub>); MS (ES)  $m/z$  [M+1]<sup>+</sup> 203.1, [M+23]<sup>+</sup> 225.1. Anal. Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O: C, 71.26; H, 6.98; N, 13.85. Found: C, 70.98; H, 7.10; N, 13.56.

**N-(Cyclohex-3-enyl)acrylamide (55)**.<sup>33</sup> To a solution of 3-cyclohex-3-enecarboxylic acid (240 mg, 1.91 mmol) in dry toluene (6 mL, 0.32 M), Et<sub>3</sub>N (0.32 mL, 2.29 mmol, 1.2 equiv) and DPPA (0.43 mL, 2.00 mmol, 1.05 equiv) were added, and the mixture was stirred at rt for 30 min, and at 80 °C for 4 h. The mixture was cooled, and acrylic acid (0.65 mL, 9.53 mmol, 5.0 equiv) and CuCl (22 mg, 0.22 mmol, 0.1 equiv) were added. The mixture was refluxed for 2 h, and then cooled. An aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> solution was added, and extracted with ethyl ether (x3). The organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated. The crude obtained was submitted to column chromatography (silica gel, 1% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH), to give 1,3-di(cyclohex-3-enyl)urea (**54**) (28 mg, 14%),<sup>34</sup> and compound **55**<sup>33</sup> (189 mg, 66%): white solid; 95-7 °C; IR (KBr)  $\nu$  3429, 3285, 3024, 2920, 1656, 1624, 1552 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  6.24 (dd,  $J$  = 1.6, 16.8 Hz, 1H, H3'<sub>cis</sub>), 6.10 (dd,  $J$  = 10.3, 17.0 Hz, 1H, H2'), 5.89 (br s, 1H, NH), 5.68 (dm,  $J$  = 9.8 Hz, 1H, H4), 5.63-5.56 (m, 1H, H3), 5.58 (dd,  $J$  = 1.6, 10.2 Hz, 1H, H3'<sub>trans</sub>), 4.22-4.12 (m, 1H, H1), 2.40 (dm,  $J$  = 17.4 Hz, 1H, H2A), 2.23-2.01 (m, 2H, 2xH5), 1.96-1.83 (m, 2H, H2B, H6A), 1.67-1.55 (m, 1H, H6B); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  165.1 (NCO), 131.5, 131.4 (C2'), 127.2 (C4), 126.0 (C3'), 124.5 (C3), 44.8, 44.7 (C1), 31.7 (C2), 28.1 (C6), 29.6 (C5); MS (ES)  $m/z$  [M+1]<sup>+</sup> 152.1, [M+23]<sup>+</sup> 174.1, [2M+1]<sup>+</sup> 303.2; [2M+23]<sup>+</sup> 325.2. Anal. Calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO: C, 71.49; H, 8.67; N, 9.26. Found: C, 71.28; H, 8.61; N, 9.44.

**Bromination of N-(cyclohex-3-enyl)acrylamide (55)**. To a solution of compound **55** (136 mg, 0.90 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL, 0.09 M), at rt and under argon, Et<sub>4</sub>NBr (1.89 g, 8.98 mmol, 10 equiv) was added. The mixture was cooled at -78 °C, and bromine (0.05 mL, 0.99 mmol, 1.1 equiv) was added. After 1.5 h, the reaction was warmed at rt and aqueous saturated Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> was added. The mixture was then stirred until total decoloration, and



extracted with AcOEt (x3). The organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, evaporated, and the crude submitted to chromatography (35% hexane: AcOEt), giving *N*-(*trans*-**3**,*cis*-**4**-**dibromocyclohexyl**)acrylamide (**56**) (63 mg, 23%) and *N*-(*cis*-**3**,*trans*-**4**-**dibromocyclohexyl**)acrylamide (**57**) (163 mg, 58%). (**56**): white solid; 142-4 °C; IR (KBr)  $\nu$  3264, 3062, 2951, 1658, 1629, 1544, 1434, 1409 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  6.31 (dd, *J* = 1.4, 17.0 Hz, 1H, H3'), 6.08 (dd, *J* = 10.3, 17.0 Hz, 1H, H2'), 5.67 (dd, *J* = 1.4, 10.3 Hz, 1H, H3'), 5.50 (br s, 1H, NH), 4.71-4.57 (m, 2H, H3, H4), 4.51-4.39 (m, 1H, H1), 2.62 (ddt, *J* = 3.1, 12.5, 15.6 Hz, 1H, H5<sub>ax</sub>), 2.38 (ddd, *J* = 3.1, 11.3, 14.4 Hz, 1H, H2<sub>ax</sub>), 2.26 (dm, *J* = 14.1 Hz, 1H, H2<sub>eq</sub>), 2.09-1.92 (m, 2H, H5<sub>eq</sub>, H6<sub>eq</sub>), 1.78 (cd, *J* = 3.5, 12.4 Hz, 1H, H6<sub>ax</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  164.9 (C1'), 130.8 (C2'), 127.1 (C3'), 52.4 (C4), 51.4 (C3), 43.9 (C1), 34.8 (C2), 28.3 (C5), 27.3 (C6); MS (ES) *m/z* [M+1]<sup>+</sup> 309.9/311.9/313.9, [M+23]<sup>+</sup> 331.9/333.9/335.9. Anal. Calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>2</sub>NO: C, 34.76; H, 4.21; N, 4.50. Anal.: C, 34.95; H, 4.33; N, 4.71. (**57**): white solid; 119-121 °C; IR (KBr)  $\nu$  3422, 3260, 3071, 2947, 1655, 1624, 1552, 1410 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  6.28 (dd, *J* = 1.3, 17.0 Hz, 1H, H3'), 6.06 (dd, *J* = 10.2, 17.0 Hz, 1H, H2'), 5.94 (br s, 1H, NH), 5.67 (dd, *J* = 1.4, 10.3 Hz, 1H, H3'), 4.24 (td, *J* = 4.2, 9.1 Hz, 1H, H3), 4.20-4.30 (m, 2H, H1, H4), 2.80 (ddt, *J* = 2.0, 4.2, 13.7 Hz, 1H, H2<sub>ec</sub>), 2.52 (ddt, *J* = 3.9, 5.7, 14.3 Hz, 1H, H5<sub>eq</sub>), 2.09 (dm, *J* = 13.3 Hz, 1H, H6<sub>eq</sub>), 2.04-1.93 (m, 1H, H5<sub>ax</sub>), 1.91 (dt, *J* = 9.7, 13.7 Hz, 1H, H2<sub>ax</sub>), 1.53-1.41 (m, 1H, H6<sub>ax</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  164.8 (C1'), 130.8 (C2'), 127.2 (C3'), 54.8 (C4), 52.1 (C3), 46.3 (C1), 41.0 (C2), 33.1 (C5), 30.9 (C6); MS (ES) *m/z* [M+1]<sup>+</sup> 309.9/311.9/313.9, [M+23]<sup>+</sup> 331.9/333.9/335.9. Anal. Calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>2</sub>NO: C, 34.76; H, 4.21; N, 4.50. Found: C, 34.80; H, 4.45; N, 4.60.

**1-(2-Bromo-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)prop-2-en-1-one (44)**. To a solution of compound **57** (50 mg, 0.16 mmol) in dry DMF (2 mL, 0.09 M), NaH (8 mg, 0.20 mmol, 1.2 equiv, 60% in oil) was added at 0 °C. The resulting mixture was stirred at rt for 14 h. The addition of NaH (4 mg, 0.09 mmol, 0.6 equiv) was repeated, and the reaction stirred for 7 h more; then, water was added, and extracted with ethyl ether (x4). The organic phase was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated. The residue was submitted to chromatography (0.5% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH) to give precursor **44** (19 mg, 52%): oil; IR (film)  $\nu$  2951, 1651, 1614, 1437 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  6.46 (dd, *J* = 9.8, 16.9 Hz, 1H, H2'), 6.39 (br d, *J* = 16.6 Hz, 1H, H3'<sub>cis</sub>), 5.72 (br d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H3'<sub>trans</sub>), 4.90 (br s, H1, minor invertomer), 4.82 (s, H4, major invertomer), 4.44 (d, *J* = 4.6 Hz, H1, major invertomer), 4.40 (br s, H4, minor invertomer), 4.14-4.07 (m, H2, major invertomer), 4.04 (br s, H2, minor invertomer), 2.38-2.19 (m, 2H, 2xH3), 1.98-1.88 (m, 1H, H6<sub>exo</sub>), 1.85-1.66 (m, 1H, H5<sub>exo</sub>), 1.61-1.33 (m, 2H, H5<sub>endo</sub>, H6<sub>endo</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  163.8 (NCO, C1'), 128.6 (C2'), 127.9 (C3'), 64.3, 61.5 (C1), 56.3, 53.6 (C4), 50.2, 47.8 (C2), 44.6, 42.7 (C3), 29.8, 29.1 (C6), 27.5, 26.8 (C5); MS (ES) *m/z* [M+1]<sup>+</sup> 230.1/232.1, [M+23]<sup>+</sup> 252.1/254.1, [2M+23]<sup>+</sup> 481.0/483.0/485.0. Anal. Calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>BrNO: C, 46.98; H, 5.26; N, 6.09. Found: C, 46.79; H, 5.31; N, 6.32.

**N-(cyclohex-3-enyl)-4-methylbenzenesulfonamide (58)**. To a solution of carbamate **28**<sup>11</sup> (726 mg, 3.68 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (52 mL, 0.07 M) under argon and at rt, trifluoroacetic acid (5.28 mL, 71.07 mmol, 19.3 equiv) was added, and the mixture was stirred for 2.5 h. The solvent was evaporated to give pure primary amine **22**<sup>15a</sup> as its trifluoroacetate

salt [white solid; 121-3 °C; IR (KBr)  $\nu$  3430, 3038, 1699, 1178, 724  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5.73-5.65 (m, 1H, H4), 5.61-5.53 (m, 1H, H3), 3.35-3.24 (m, 1H, H1), 2.38 (dm,  $J$  = 17.0 Hz, 1H, H2A), 2.19-2.11 (m, 2H, 2xH5), 2.09-1.91 (m, 2H, H2B, H6A), 1.68-1.55 (m, 1H, H6B); 5.68-5.58 (m, 1H, H4), 5.53-5.45 (m, 1H, H3), 4.87 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, NH), 3.49-3.37 (m, 1H, H1), 2.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.19 (dm,  $J$  = 17.4 Hz, 1H, H2A), 2.13-1.95 (m, 2H, 2xH5), 1.84 (dm,  $J$  = 17.4 Hz, 1H, H2B), 1.74 (dm,  $J$  = 12.8 Hz, 1H, H6A), 1.60-1.47 (m, 1H, H6B);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  128.1 (C4), 123.7 (C3), 48.3 (C1), 30.4 (C2), 27.6 (C6), 24.4 (C5). Anal. Calcd. for  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}\cdot 5\text{CF}_3\text{COOH}$ : C, 28.80; H, 2.42; N, 2.10. Found: C, 28.17; H, 2.95; N, 2.97]. The resulting crude was dissolved in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL, 0.18 M) under argon and at 0 °C. Then,  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.3 mL, 9.33 mmol, 2.5 equiv) and *p*-TsCl (878 mg, 4.60 mmol, 1.25 equiv) were added. The mixture was stirred at rt for 48 h. An aqueous  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (9.39 mL, 2 M) solution was then added, followed by an aqueous saturated  $\text{NaHCO}_3$  solution (until pH 7), and the mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The organic phase was dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and evaporated to give a crude that was submitted to chromatography (20% hexane: AcOEt) giving sulfonamide **58**<sup>15b</sup> (916 mg, 99%): oil; IR (KBr)  $\nu$  3273, 3022, 2918, 1438, 1323, 1159  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.78 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H, H2', H6'), 7.30 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H, H3', H5'), 5.68-5.58 (m, 1H, H4), 5.53-5.45 (m, 1H, H3), 4.87 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, NH), 3.49-3.37 (m, 1H, H1), 2.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.19 (dm,  $J$  = 17.4 Hz, 1H, H2A), 2.13-1.95 (m, 2H, 2xH5), 1.84 (dm,  $J$  = 17.4 Hz, 1H, H2B), 1.74 (dm,  $J$  = 12.8 Hz, 1H, H6A), 1.60-1.47 (m, 1H, H6B);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  143.4 (C4'), 138.4 (C1'), 129.8 (2xCH, C3', C5'), 127.2 (C4), 127.1 (2xCH, C2', C6'), 124.0 (C3), 49.0 (C1), 32.5 (C2), 28.9 (C6), 23.5 (C5), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ); MS (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  252.1,  $[\text{M}+23]^+$  274.0,  $[\text{2M}+23]^+$  525.3. Calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ : C, 62.12; H, 6.82; N, 5.57, S, 12.76. Found: C, 61.98; H, 6.99; N, 5.33; S, 12.52.

**Bromination of *N*-(cyclohex-3-enyl)-4-methylbenzenesulfonamide (58).** To a solution of compound **31** (475 mg, 1.89 mmol) and  $\text{Et}_4\text{NBr}$  (3.974 g, 18.89 mmol, 10 equiv) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (22 mL, 0.086 M) at -78 °C and under argon, bromine (0.11 mL, 2.08 mmol, 1.1 equiv) was added. The mixture was stirred for 4 h, and then warmed at rt. An aqueous saturated  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  solution was then added until total decolouration. The solution was extracted with AcOEt (x4), the organic phase was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and evaporated. The crude was submitted to chromatography (10% hexane: AcOEt) giving *N*-(*cis*-3,*trans*-4-dibromocyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide (**59**) (546 mg, 70%) and *N*-(*trans*-3,*cis*-4-dibromocyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide (**60**) (154 mg, 20%). (**59**): white solid; 137-9 °C; IR (KBr)  $\nu$  3436, 3226, 3057, 2952, 1450, 1330, 1154  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.76 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H, H2', H6'), 7.32 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, H3', H5'), 5.41 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, NH), 4.05-3.92 (m, 2H, H3, H4), 3.30-3.18 (m,  $W_{\text{full}}$  = 36.7 Hz, 1H, H1), 2.56 (dm,  $J$  = 13.7 Hz, 1H, H2<sub>eq</sub>), 2.44 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.45-2.36 (m, 1H, H5<sub>eq</sub>), 1.92-1.74 (m, 3H, H2<sub>ax</sub>, H5<sub>ax</sub>, H6A), 1.44-1.30 (m, 1H, H6B);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  143.9 (C4'), 137.7 (C1'), 130.0 (2xCH, C3', C5'), 127.0 (2xCH, C2', C6'), 54.6, 52.9 (C3, C4), 50.8 (C1), 42.6 (br, C2), 33.8 (br, C5), 32.4 (C6), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ); MS (ES)  $m/z$   $[\text{M}+1]^+$  410.0/412.0/414.0,  $[\text{M}+23]^+$  432.0/434.0/436.0. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{NO}_2\text{S}$ : C, 37.98; H, 4.17; N, 3.41; S, 7.81. Found: C, 38.20; H, 4.35; N, 3.27; S, 7.76. (**60**): white solid; 104-6 °C; IR (KBr)  $\nu$  3436, 3250, 3060, 2945, 1442, 1330, 1170  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.79 (d,  $J$  = 8.3 Hz,

2H, H2', H6'), 7.33 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H, H3', H5'), 4.53-4.43 (m, 3H, NH, H3, H4), 3.77-3.66 (m, 1H, H1), 2.52-2.42 (m, 1H, H5<sub>ax</sub>), 2.45 (s, 2H, CH<sub>3</sub>), 2.28 (ddd,  $J$  = 3.1, 11.1, 14.4 Hz, 1H, H, H2<sub>ax</sub>), 2.02-1.92 (m, 2H, H, H2<sub>eq</sub>, H5<sub>eq</sub>), 1.80-1.72 (m, 2H, 2xH6); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  143.8 (C4'), 138.1 (C1'), 130.0 (2xCH, C3', C5'), 127.2 (2xCH, C2', C6'), 51.5, 51.4 (C3, C4), 48.2 (C1), 35.8 (C2), 28.5 (C6), 28.4 (C5), 21.8 (CH<sub>3</sub>); MS (ES)  $m/z$  [M+23]<sup>+</sup> 432.0/434.0/436.0. Anal. Calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S C, 37.98; H, 4.17; N, 3.41. Found: C, 38.11; H, 4.06; N, 3.24.

**2-Bromo-7-tosyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (45).** To a solution of compound **59** (146 mg, 0.356 mmol) in dry DMF (3.4 mL, 0.097 M), NaH (17 mg, 0.42 mmol, 1.2 equiv, 60% in oil) was added at 0 °C. After stirring for 1 h, the mixture was warmed at rt for 17 h. Then, more NaH (7.3 mg, 0.182 mmol, 0.51 equiv) was added, and the mixture was reacted for 6 h. Then, water was added, and the mixture extracted with ethyl ether (x4). The organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated. The crude was submitted to chromatography (hexane: AcOEt 15%) to give recovered compound **59** (20.8 mg) and product **45**<sup>29</sup> {81.6 mg [69% (81%)]}: white solid; 107-9 °C; IR (KBr)  $\nu$  3049, 2958, 1595, 1335, 1155, 1092, 1058 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.89 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H, H2', H6'), 7.31 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H, H3', H5'), 4.28 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 1H, H4), 4.24 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H, H1), 3.93 (dd,  $J$  = 3.1, 7.5 Hz, 1H, H2), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.27 (dm,  $J$  = 13.7 Hz, 1H, H3<sub>exo</sub>), 2.16 (dd,  $J$  = 7.5, 13.7 Hz, 1H, H3<sub>endo</sub>), 2.13-2.04 (m, 1H, H6<sub>exo</sub>), 2.03-1.93 (m, 1H, H5<sub>exo</sub>), 1.53-1.45 (m, 1H, H6<sub>endo</sub>), 1.43-1.15 (m, 1H, H5<sub>endo</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  143.8 (C4'), 137.4 (C1'), 129.6 (2xCH, C3', C5'), 127.9 (2xC, C2', C6'), 67.2 (C1), 59.4 (C4), 48.4 (C2), 44.5 (C3), 29.0 (C5), 28.2 (C6), 21.8 (CH<sub>3</sub>); MS (ES)  $m/z$  [M+1]<sup>+</sup> 330.0/332.0, [M+23]<sup>+</sup> 350.0/352.0, [2M+23]<sup>+</sup> 681.0/683.2/685.0. Anal. Calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>2</sub>S: C, 47.28; H, 4.88; N, 4.24; S, 9.71. Found: C, 47.31; H, 4.93; N, 4.18; S, 9.60.

**Intramolecular free radical reaction of precursor 45.** Compound **25** (40.1 mg, 0.121 mmol) in toluene (6.5 mL, 0.02 M), was reacted with HSnBu<sub>3</sub> (0.05 mL, 0.18 mmol, 1.5 equiv) and AIBN (10 mg) (slow addition in 4 h), while heating at 100 °C. Heating was maintained 26 h more, to give, after work-up and chromatography (15% hexane: AcOEt) recovered compound **45** (4.5 mg), and **8-methyl-2,3,10,10a-tetrahydro-1H-3,10-methanopyrrolo[1,2-b][1,2]benzothiazine 5,5-dioxide (20)** [15.5 mg, 51% (58%)]. Compound **20** was identical in its spectroscopic data {IR (KBr)  $\nu$  2944, 1601, 1320, 1168, 1138 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.70 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, H6), 7.19 (dm,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, H7), 6.97 (br s, 1H, H9), 4.32 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 1H, H3), 4.27 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H, H10a), 2.98 (dd,  $J$  = 1.6, 7.8 Hz, 1H, H10), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.17-2.03 (m, 2H, H1<sub>exo</sub>, H11<sub>endo</sub>), 2.03-1.92 (m, 1H, H2<sub>exo</sub>), 1.89-1.80 (m, 1H, H11<sub>exo</sub>), 1.67-1.57 (m, 2H, H1<sub>endo</sub>, H2<sub>endo</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  143.1 (C8\*), 143.0 (C9a\*), 133.0 (C5a\*), 129.1 (C7), 126.7 (C9), 126.1 (C6), 66.5 (C10a), 60.3 (C3), 44.7 (C10), 38.9 (C11), 30.7 (C2), 27.9 (C1), 21.7 (CH<sub>3</sub>); MS (ES)  $m/z$  [M+1]<sup>+</sup> 250.2, [M+23]<sup>+</sup> 272.0, [2M+23]<sup>+</sup> 521.5. Anal. Calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S C, 62.62; H, 6.06; N, 5.62; S, 12.86. Found: C, 62.43; H, 6.08; N, 5.80; S, 12.77] to the same compound prepared and described by Armstrong and co-workers.<sup>29</sup>

**Acknowledgments.** EGS is an I3P-CSIC fellow. JMC thanks MEC (Spain) for a grant (SAF2006-08764-C02-01), Comunidad de Madrid (S/SAL-0275-2006), Instituto de Salud Carlos III [RED RENEVAS (RD06/0026/1002)].

**Supporting Information Available.** NMR spectra ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) of the new products. This material is available free of charge via the internet at <http://pubs.acs.org>.

## References

- (1) For some selected reviews on the chemistry and biology of epibatidine and epibatidine analogues, see: (a) Daly, J. W. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 445; (b) Romanelli, M. N.; Gualteri, F. *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 393. (c) Broka, C. A. *Med. Chem. Res.* **1994**, *4*, 449.
- (2) Spande, T. F.; Garraffo, H. M.; Edwards, M. W.; Yeh, H. J. C.; Pannell, L.; Daly, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3475.
- (3) Holladay, M. W.; Dart, M. J.; Lynch, J. K. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 4169.
- (4) Rao, T. S.; Correa, L. D.; Reid, R. T.; Lloyd, G. K. *Neuropharmacology* **1996**, *35*, 393.
- (5) (a) Chen, Z.; Trudell, M. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1179; (b) (review): Carroll, F. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1889.
- (6) (a) Seerden, J.-P. G.; Tulp, M. Th. M.; Scheeren, H. W.; Kruse, C. G. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 2103; (b) Carroll F. I.; Robinson, T. P.; Brieady, L. E.; Atkinson, R. N.; Mascarella, S. W.; Damaj, M. I.; Martín, B. R.; Navarro, H. A. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6383, and references cited therein.
- (7) (a) Brieady, L. E.; Mascarella, S. W.; Navarro, H. A.; Atkinson, R. N.; Damaj, M. I.; Martín, B. R.; Carroll, F. I. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3795; (b) Abe, H.; Arai, Y.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2971; (c) Wei, Z.-L.; Petukhov, P. A.; Xiao, Y.; Tückmantel, W.; George, C.; Kellar, K. J.; Kozikowski, A. P. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 921.
- (8) Cheng, J.; Zhang, C.; Stevens, E. D.; Izenwasser, S.; Wade, D.; Chen, S.; Paul, D.; Trudell, M. L. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3041.
- (9) Cheng, J.; Trudell, M. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1371.
- (10) (a) Fraser, R. R.; Swingle, R. B. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 2065; (b) Nelsen, S. F.; Ippoliti, J. T.; Frigo, T. B.; Petillo, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1776.
- (11) (a) Gómez-Sánchez, E.; Marco-Contelles, J. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 827; (b) Gómez-Sánchez, E.; Soriano, E.; Marco-Contelles, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8656. See also the pioneering studies: (c) Bastable, J. W.; Cooper, A. J.; Dunkin, I. R.; Hobson, J. D.; Ridell, W. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1339; (d) Kapferer, P.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 2764.
- (12) (a) Gómez-Sánchez, E.; Soriano, E.; Marco-Contelles, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6784-6792; (b) Soriano, E.; Gómez-Sánchez, E.; Marco-Contelles, J. ("Mechanistic Analysis of Some Relevant Reactions Towards the Synthesis of 7-Azabicyclo[2.2.1]heptane Derivatives, and Epibatidine Analogues"), manuscript in preparation, to be submitted to JOC.

- (13) Graffner-Nordberg, M.; Kolmodin, K.; Åqvist, J.; Queener, S. F.; Hallberg, A. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2391.
- (14) Murray, T. J.; Zimmerman, S. C.; Kolotuchin, S. V. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 635.
- (15) (a) Legraverend, M.; Boumchita, H.; Bisagni, E. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 1801; (b) Bayer, A.; Hansen, L. K.; Gautun, O. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2407.
- (16) Quirante, J.; Vila, X.; Escolano, C.; Bonjoch, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2323.
- (17) Tentatively, given the fact that the product was not isolated by column chromatography of the crude material, we propose the alternative ring closure product **32** (Chart 2) as a plausible structure for the unknown product. The MS of the corresponding GC peak in the GC/MS experiment is coherent with the proposed structure, as it shows a molecular ion isomeric to that of **19**.
- (18) (a) Hassner, A.; Heathcock, C. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1350; (b) Chini, M.; Crotti, P.; Flippin, L. A.; Macchia, F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4265.
- (19) (a) Lee, C.-L. K.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2965; (b) Lee, C.-L. K.; Ling, H. I.; Loh, T.-P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7787; (c) Corey, E. J.; Loh, T. P.; AchyuthaRao, S.; Daley, D. C.; Sarshar, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5600.
- (20) Debenham, J. S.; Madsen-Duggan, C.; Walsh, T. F.; Wang, J.; Tong, X.; Doss, G. A.; Lao, J.; Fong, T. M.; Schaeffer, M.-T.; Xiao, J. C.; Huang, C., R.-R. C.; Shen, C.-P.; Feng, Y.; Marsh, D. J.; Stribling, D. S.; Shearman, L. P.; Strack, A. M.; MacIntyre, D. E.; Van der Ploeg, L. H. T.; Goulet, M. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 681.
- (21) Cocco, M. T.; Congiu, C.; Maccioni, A.; Onnis, V. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, *30*, 253.
- (22) (a) Fuentes, L.; Vaquero, J. J.; Soto, J. L. *Anal. Quim.* **1980**, *76*, 68; (b) Raghukumar, V.; Thirumalai, D.; Ramakrishnan, V. T.; Karunakara, V.; Ramamurthy, P. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3761.
- (23) Vázquez, D.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 275.
- (24) Underwood, G. R.; Friedman, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 27.
- (25) (a) Giese, B.; Jay, K. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 298; (b) Srikrishna, A.; Viswajanani, R.; Reddy, T. J.; Vijaykumar, D.; Kumar, P. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5232; (c) Liaw, D.-J.; Huang, C.-C.; Ju, J.-Y. *J. Polym. Sci. Part A*, **2006**, *44*, 3382.
- (26) Boivin, J.; da Silva, E.; Ourisson, G.; Zard, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2501.
- (27) Takasu, K.; Mizutani, S.; Nogushi, M.; Makita, K.; Ihara, M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 391.
- (28) Fraser, R. R.; Swingle, R. B. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 2065.
- (29) Armstrong, A.; Bhonoah, Y.; Shanahan, S. E. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8019.
- (30) Sun, C.; Zhang, X.; Huang, H.; Zhou, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8574.
- (31) (a) Zeng, W.; Chemler, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12948; (b) Sherman, E. S.; Chemler, S. R.; Tan, T. B.; Gerlits, O. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1573; (c) Motherwell, W.B.; Pennell A.M.K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 877; (d) da Mata, M.L.E.N.; Motherwell, W.B.; Ujjainwalla, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 137; (e) da Mata, M.L.E.N.; Motherwell, W.B.; Ujjainwalla, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 141.
- (32) Armstrong, A.; Shanahan, S. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1335.
- (33) Vankar, Y.D.; Kumaravel, G.; Rao, C.T. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2181.
- (34) Gómez-Sánchez, E.; Marco-Contelles, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1207.

# Synthesis of *N*-Arylmethyl-, *N*-Aryl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane Derivatives, and Conformationally Constrained Epibatidine Analogues

Elena Gómez-Sánchez,<sup>a</sup> Mónica Álvarez-Pérez,<sup>a</sup> María L. Jimeno,<sup>b</sup> Elena Soriano,<sup>a</sup> and José Marco-Contelles<sup>\*, a</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Radicales Libres, IQOG (CSIC), C/Juan de la Cierva 3, 28006-Madrid, Spain

<sup>b</sup>Centro de Química Orgánica (CSIC), C/Juan de la Cierva 3, 28006-Madrid, Spain

## Supporting Information Available

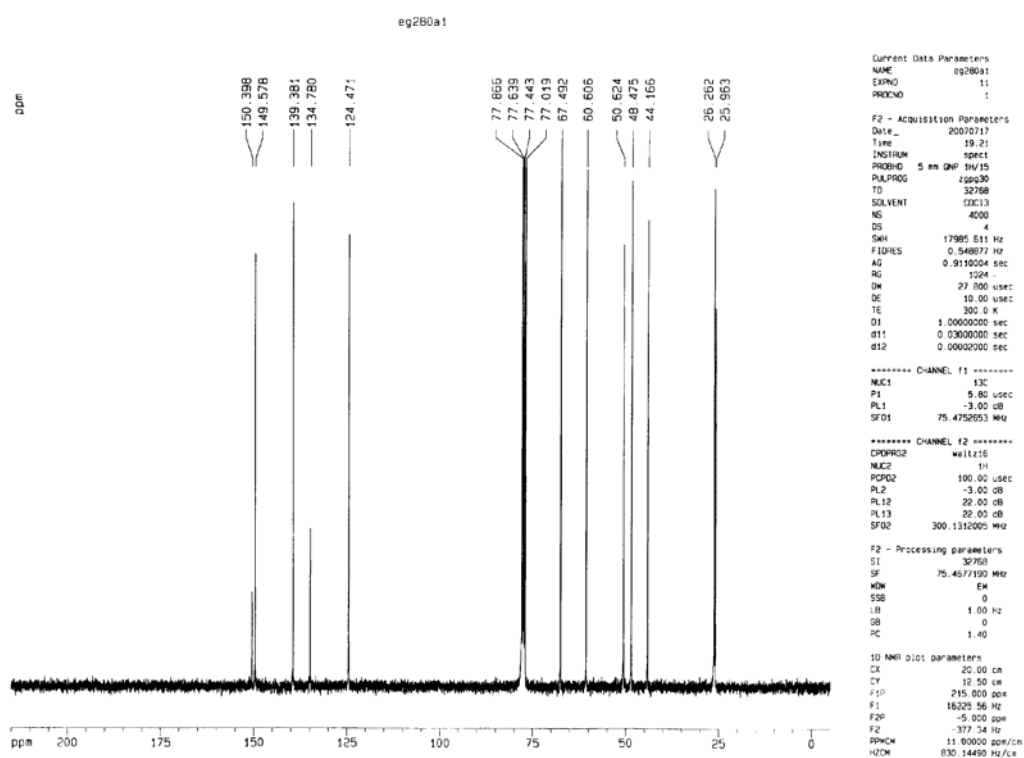
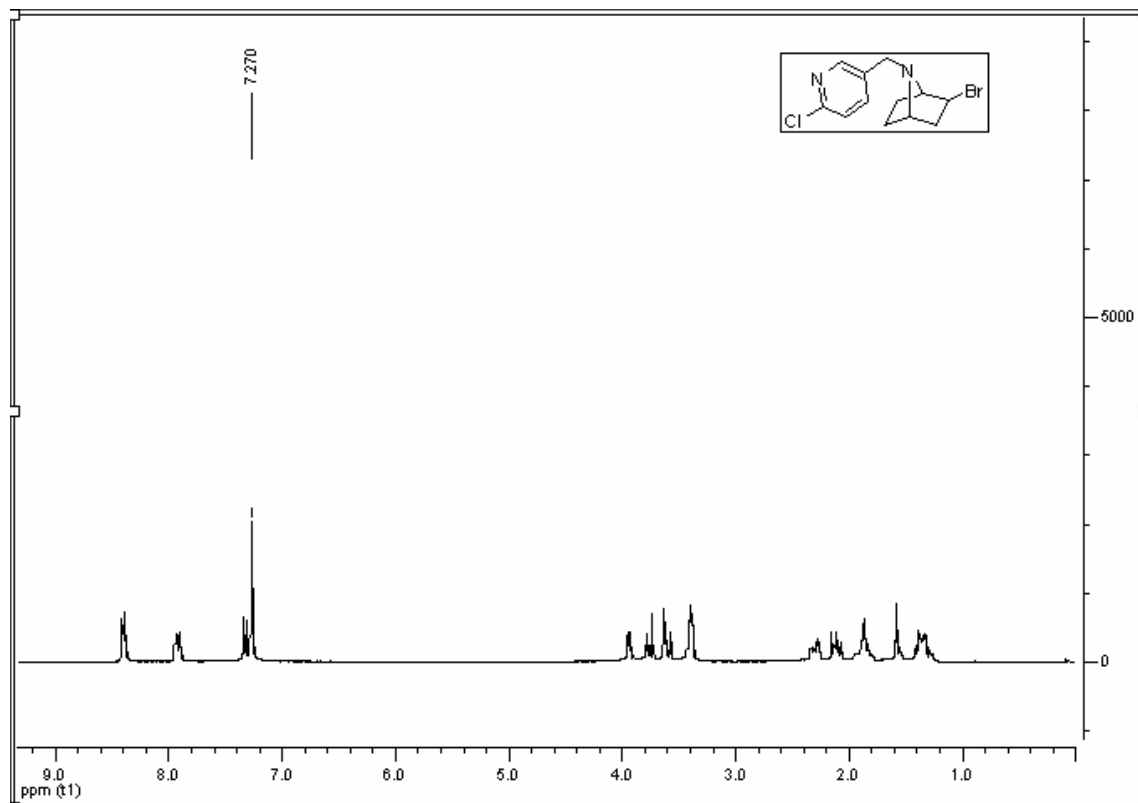
### Contents

1. NMR spectra ( <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C) of the new products .....	S2-S37
Product <b>6</b> .....	S2
Product <b>7</b> .....	S3
Product <b>13</b> .....	S4
Product <b>14</b> .....	S5
Product <b>15</b> .....	S6
Product <b>16</b> .....	S7
Product <b>17</b> .....	S8
Product <b>18</b> .....	S9
Product <b>25</b> .....	S10
Product <b>26</b> .....	S11
Product <b>27</b> .....	S12
Product <b>29</b> .....	S13
Product <b>31</b> .....	S14
Product <b>33</b> .....	S15
Product <b>34</b> .....	S16
Product <b>35</b> .....	S17
Product <b>36</b> .....	S18
Product <b>37</b> .....	S19
Product <b>38</b> .....	S20
Product <b>39</b> .....	S21
Product <b>40</b> .....	S22
Product <b>41</b> .....	S23
Product <b>20</b> .....	S24
Product <b>43</b> .....	S25
Product <b>44</b> .....	S26
Product <b>46</b> .....	S27
Product <b>46A</b> .....	S28
Product <b>46B</b> .....	S28
Product <b>46C</b> .....	S29
Product <b>46D</b> .....	S30
Product <b>47</b> .....	S31
Product <b>22</b> .....	S32
Product <b>49</b> .....	S33
Product <b>50</b> .....	S34
Product <b>51</b> .....	S35
Product <b>52</b> .....	S36
Product <b>53</b> .....	S37
Product <b>56</b> .....	S38

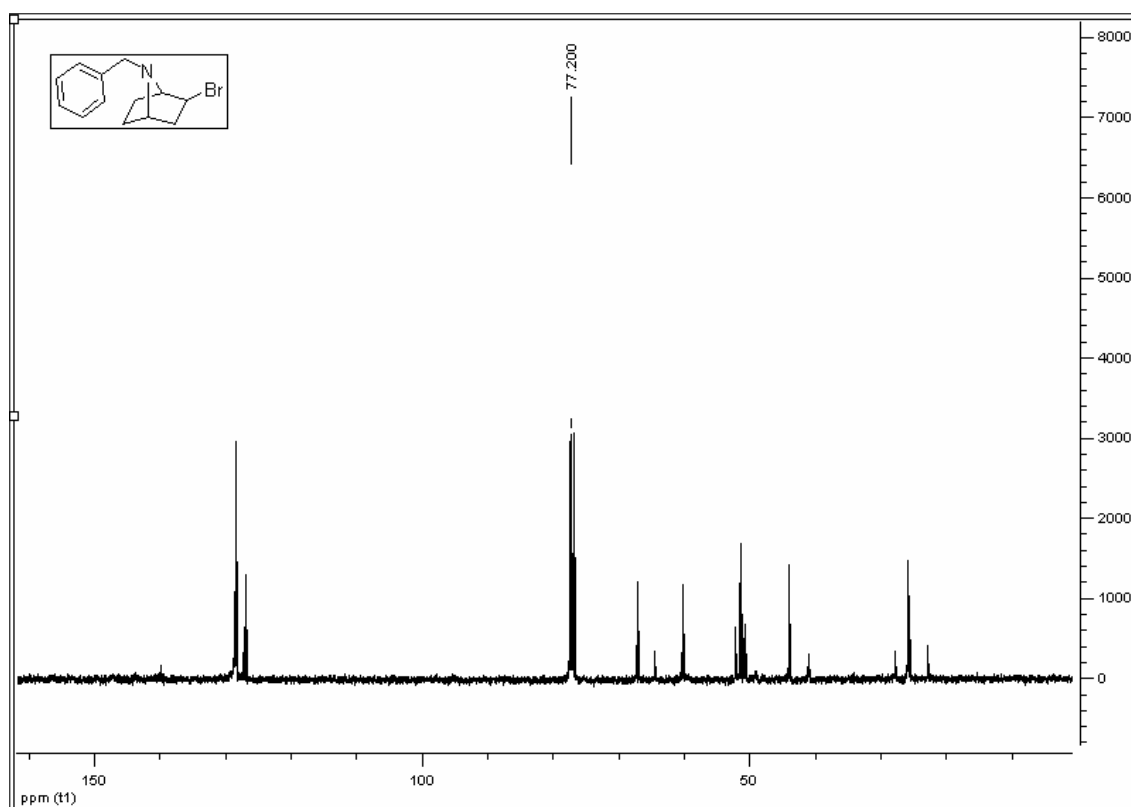
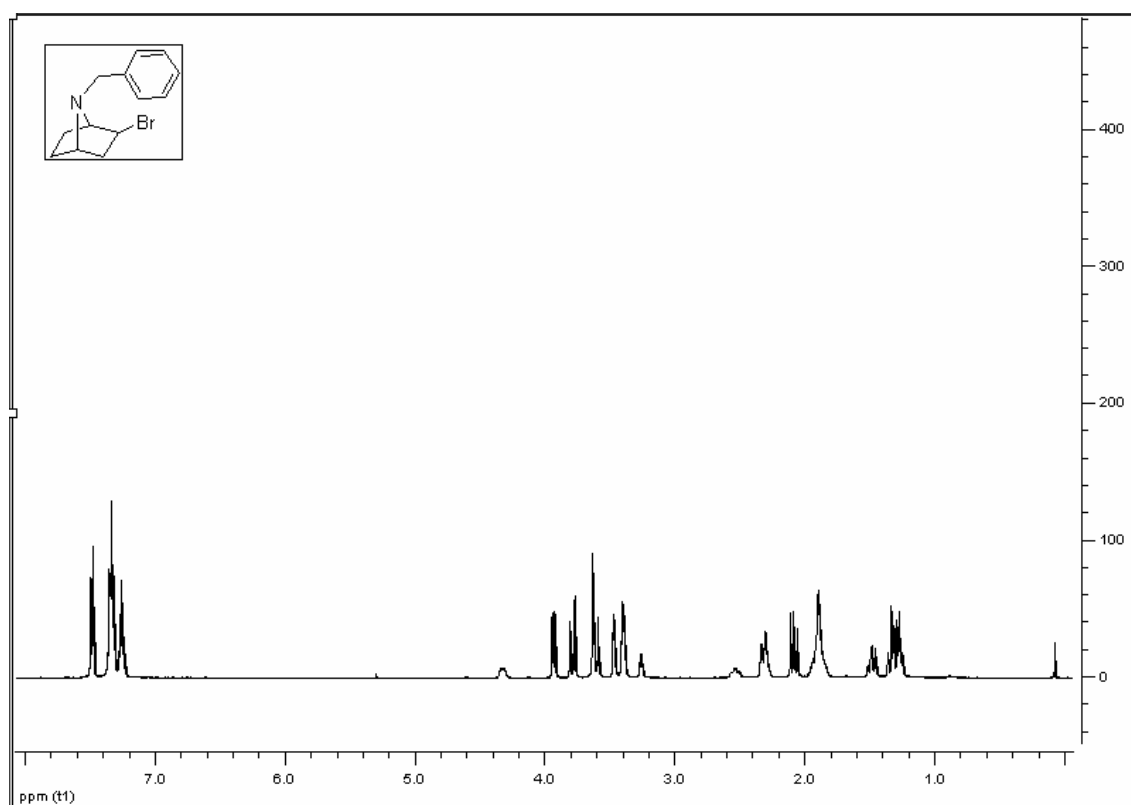
Product **57**..... S39  
 Product **60**..... S40  
 Product **59**..... S41

# 1. NMR spectra ( $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ ) of all new products

## Product **6**

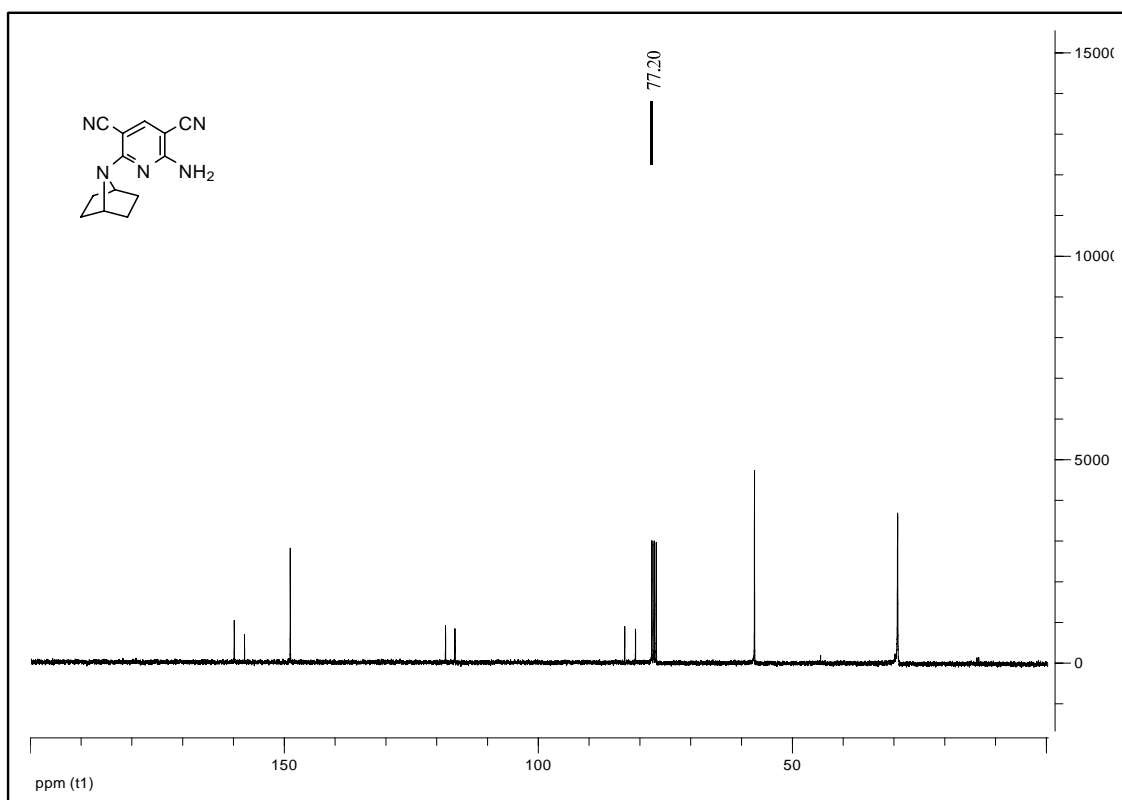
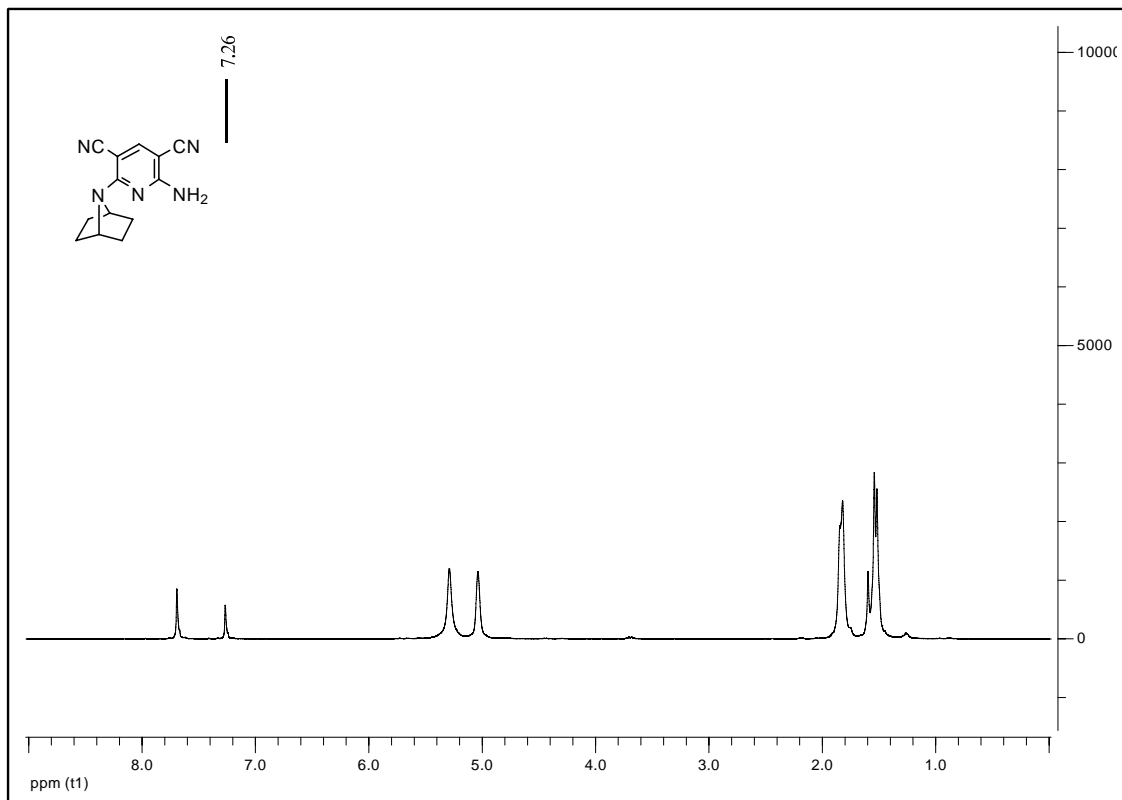


# Product 7

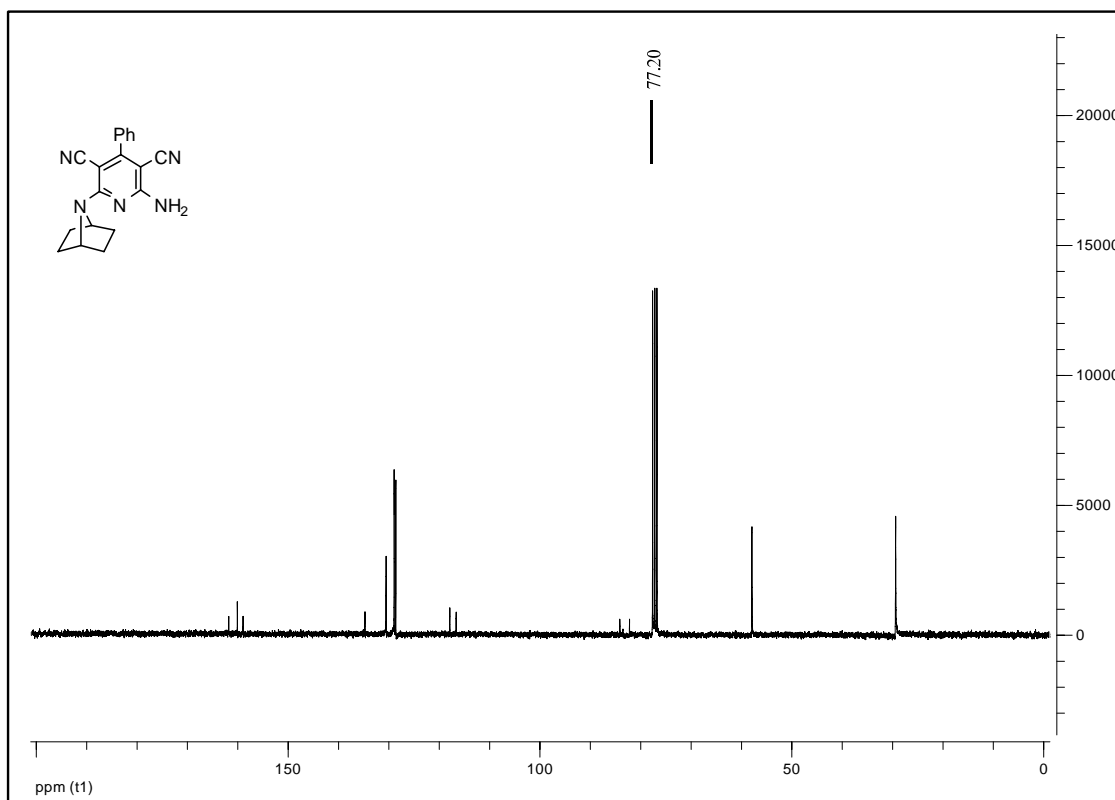
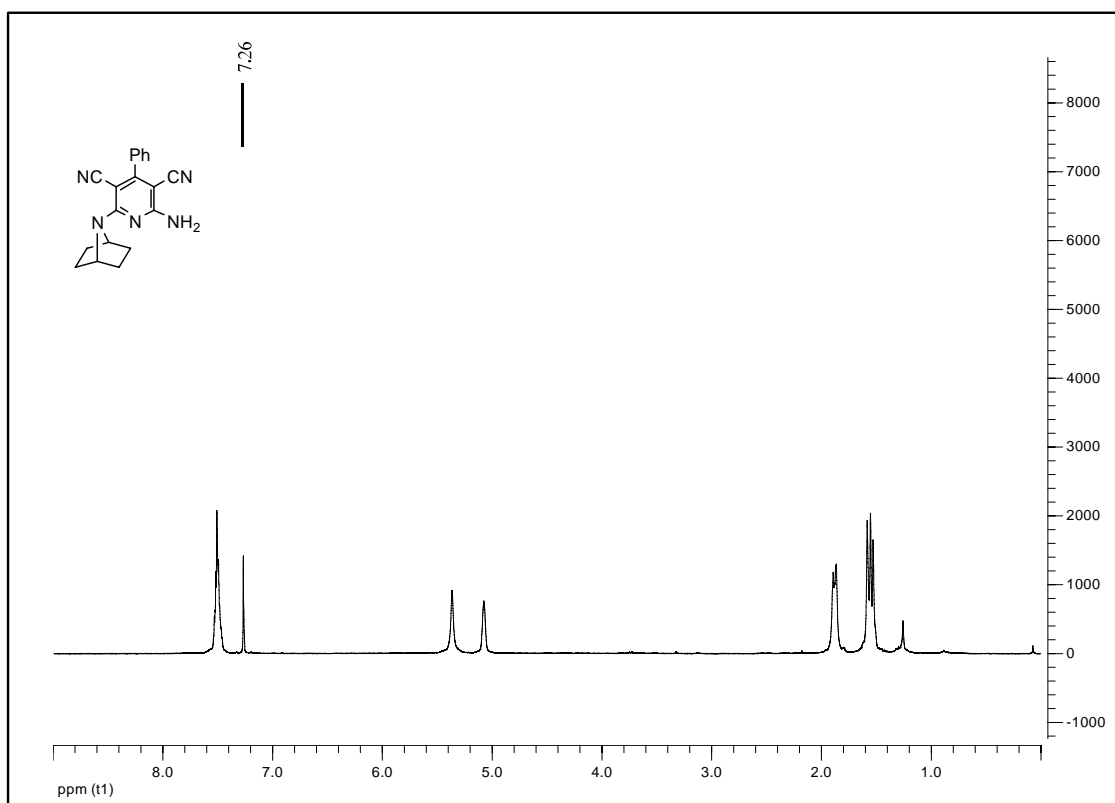




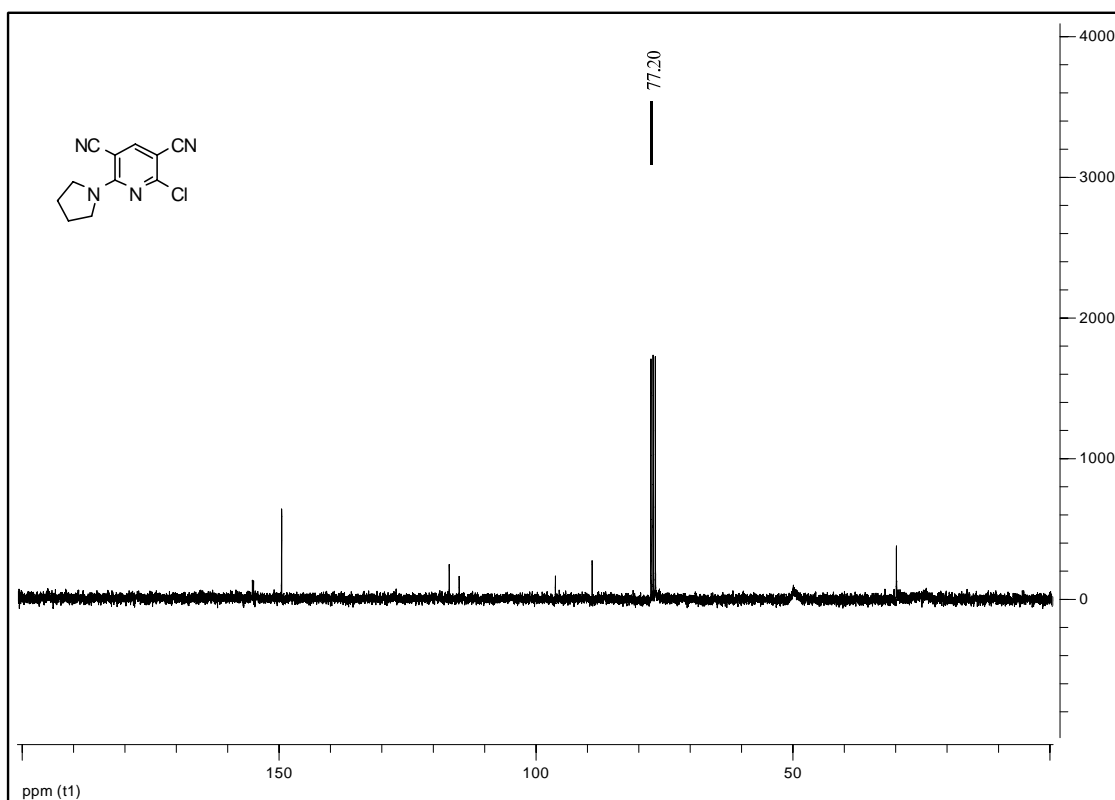
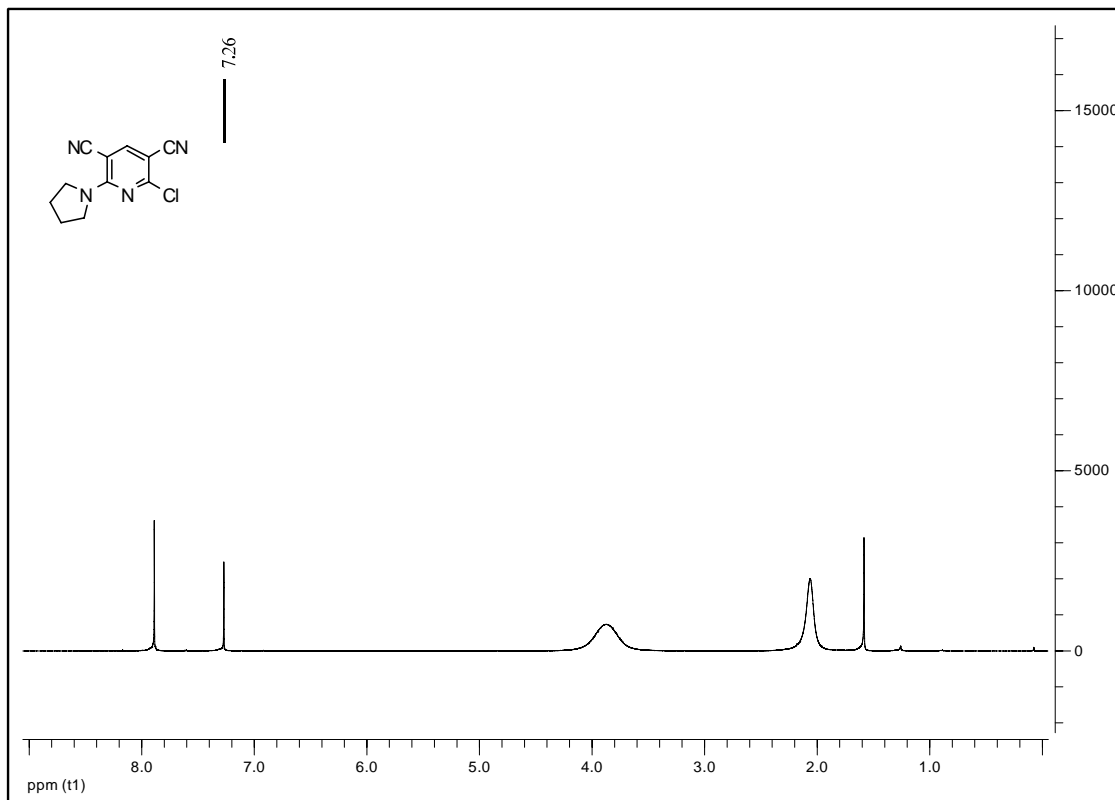
Product 13



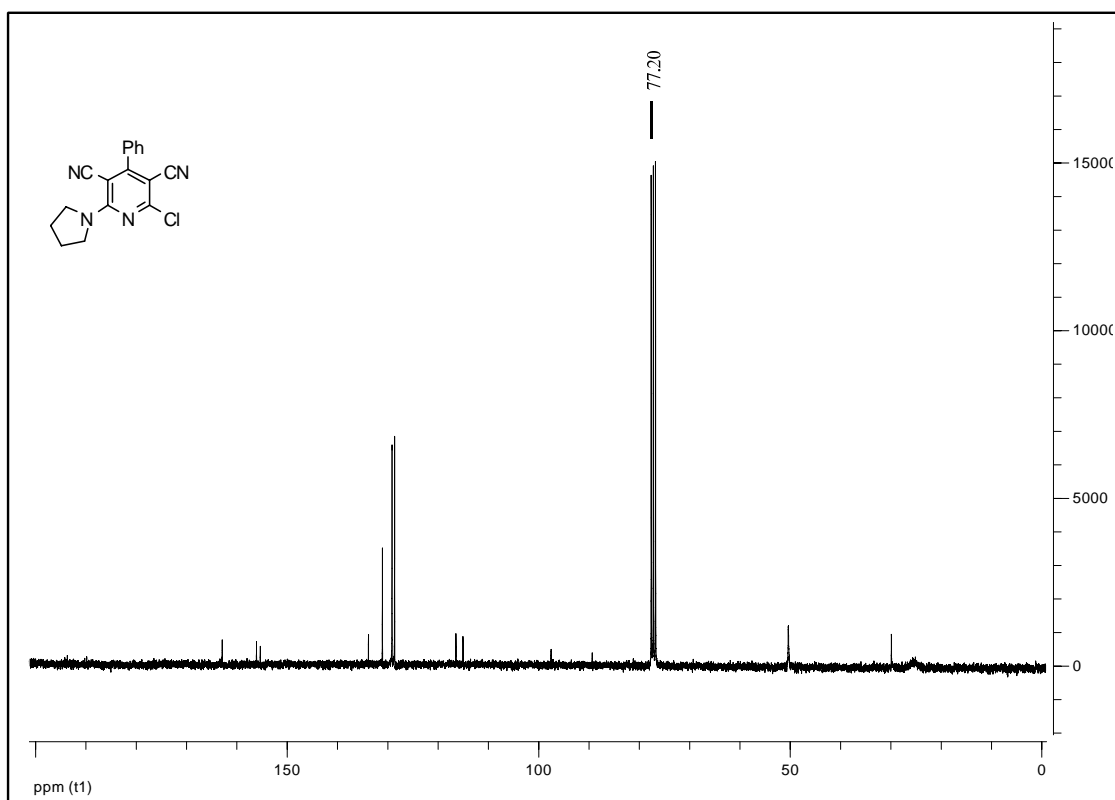
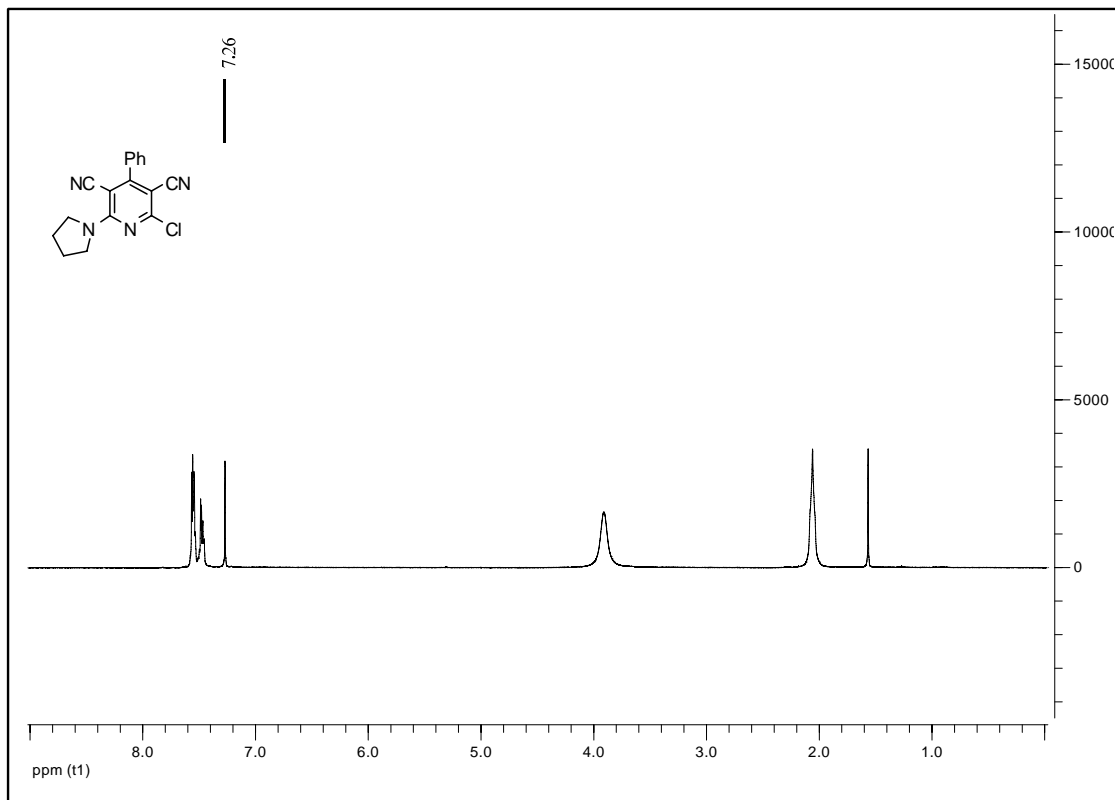
Product **14**



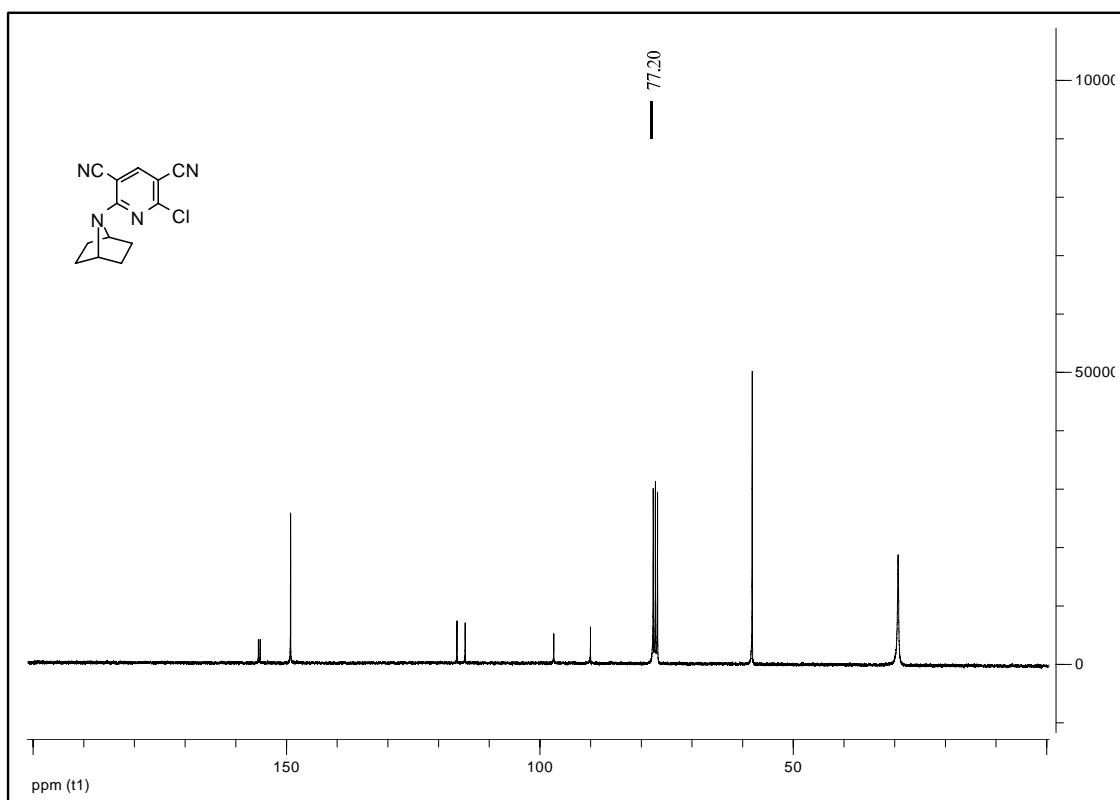
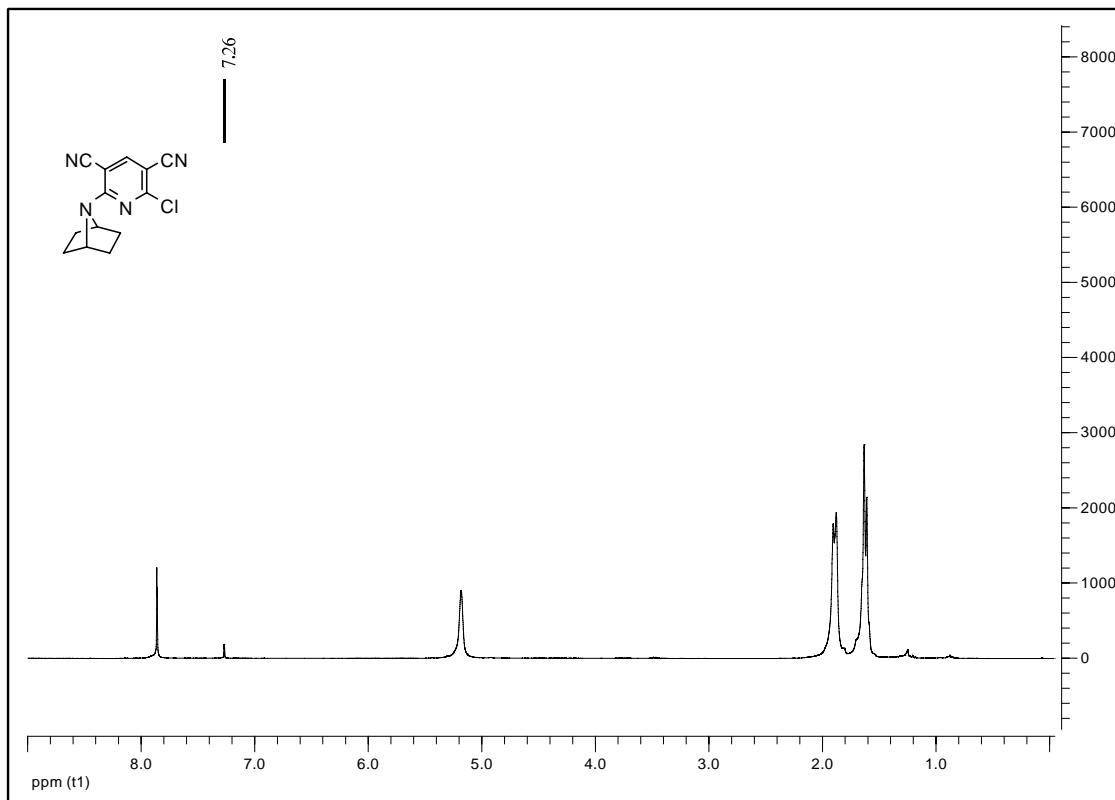
Product **15**



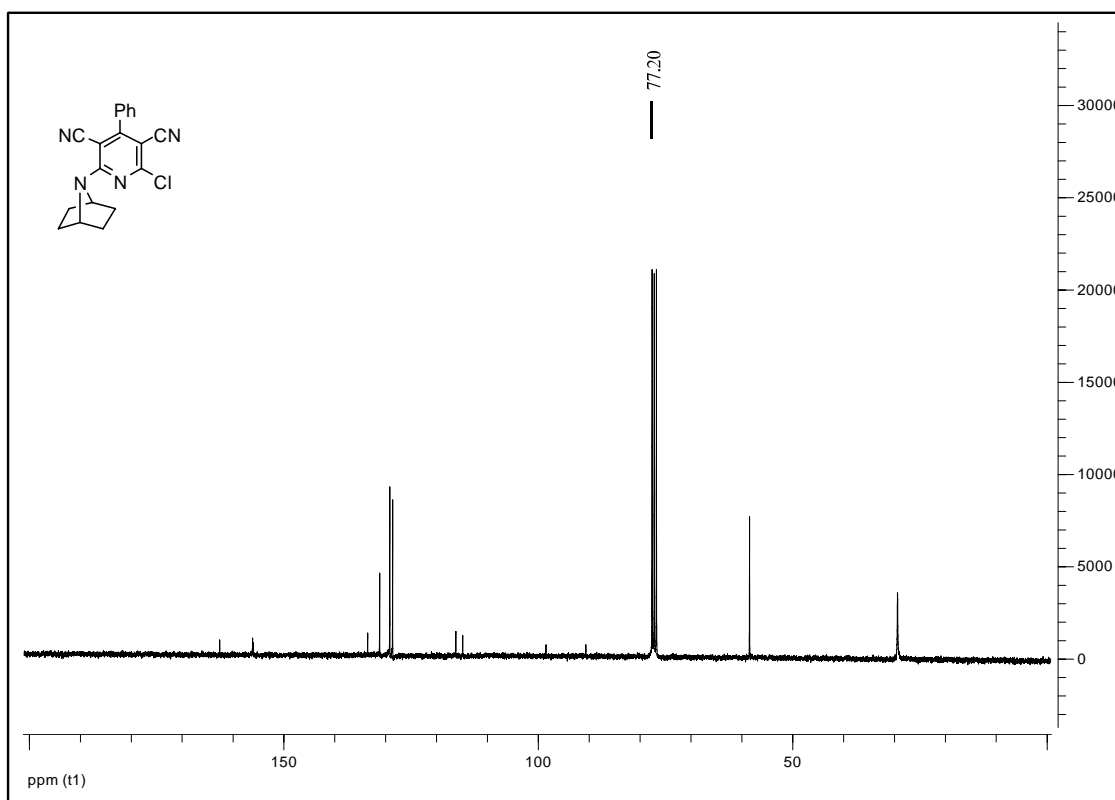
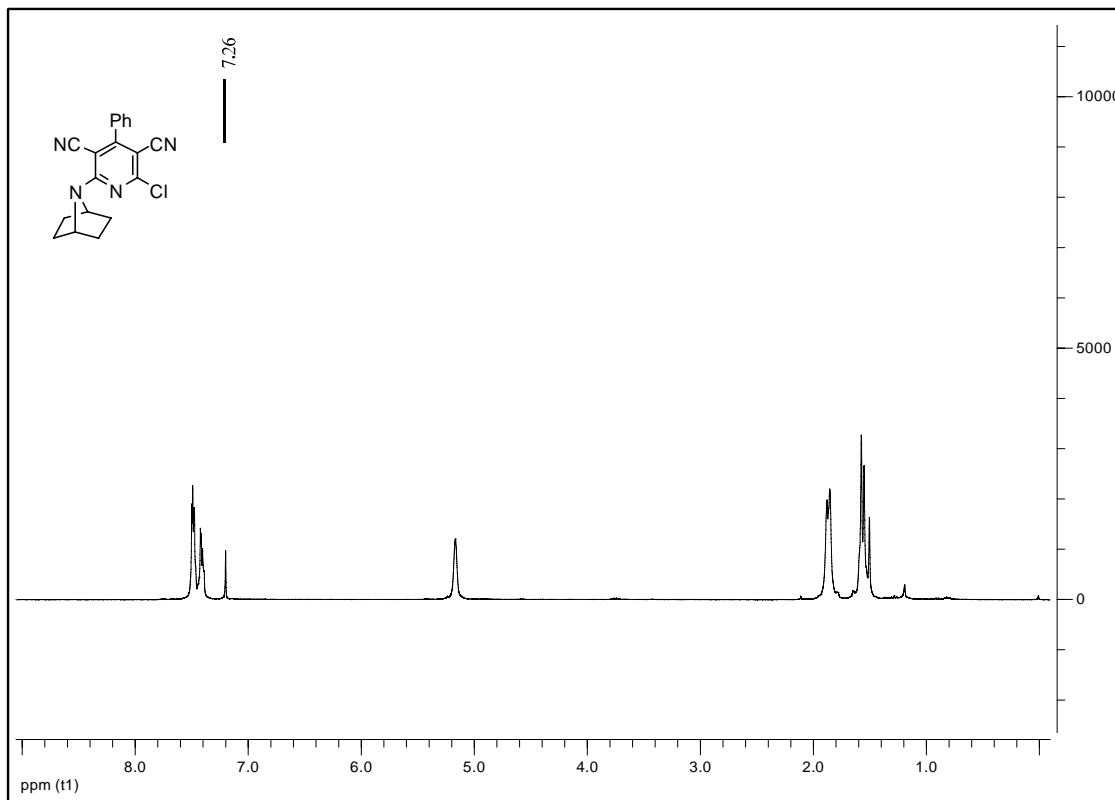
Product **16**



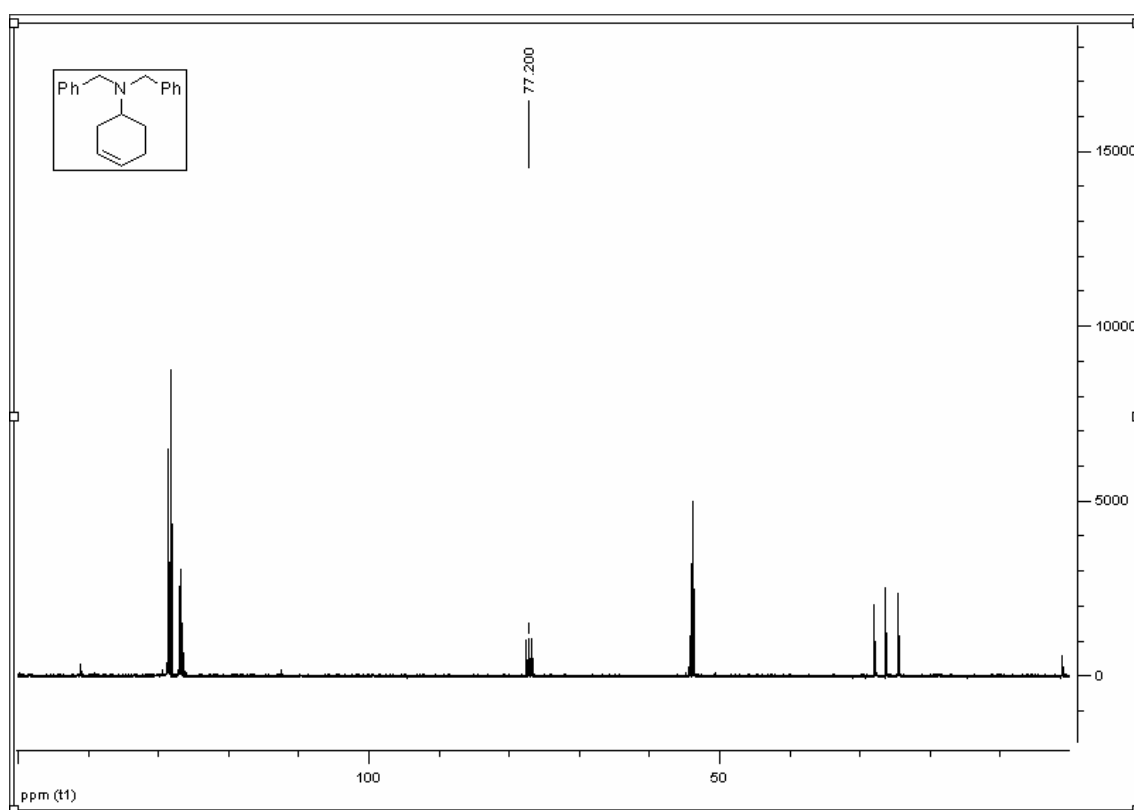
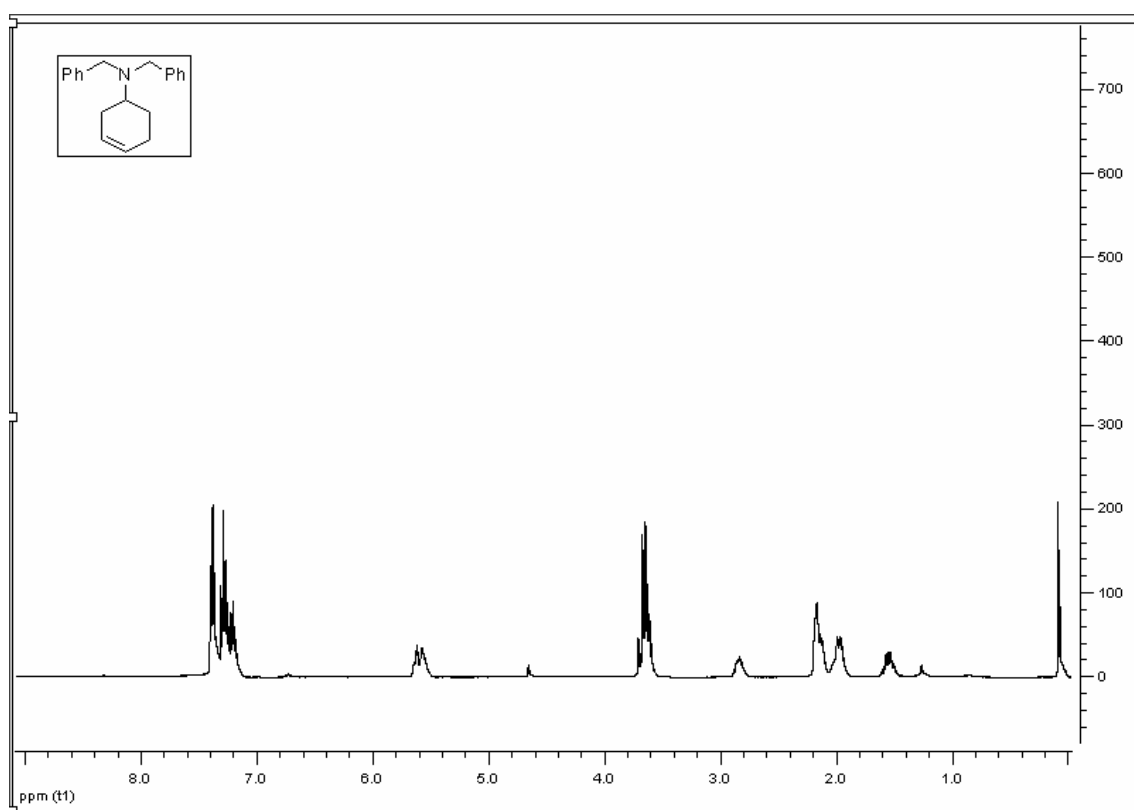
Product **17**



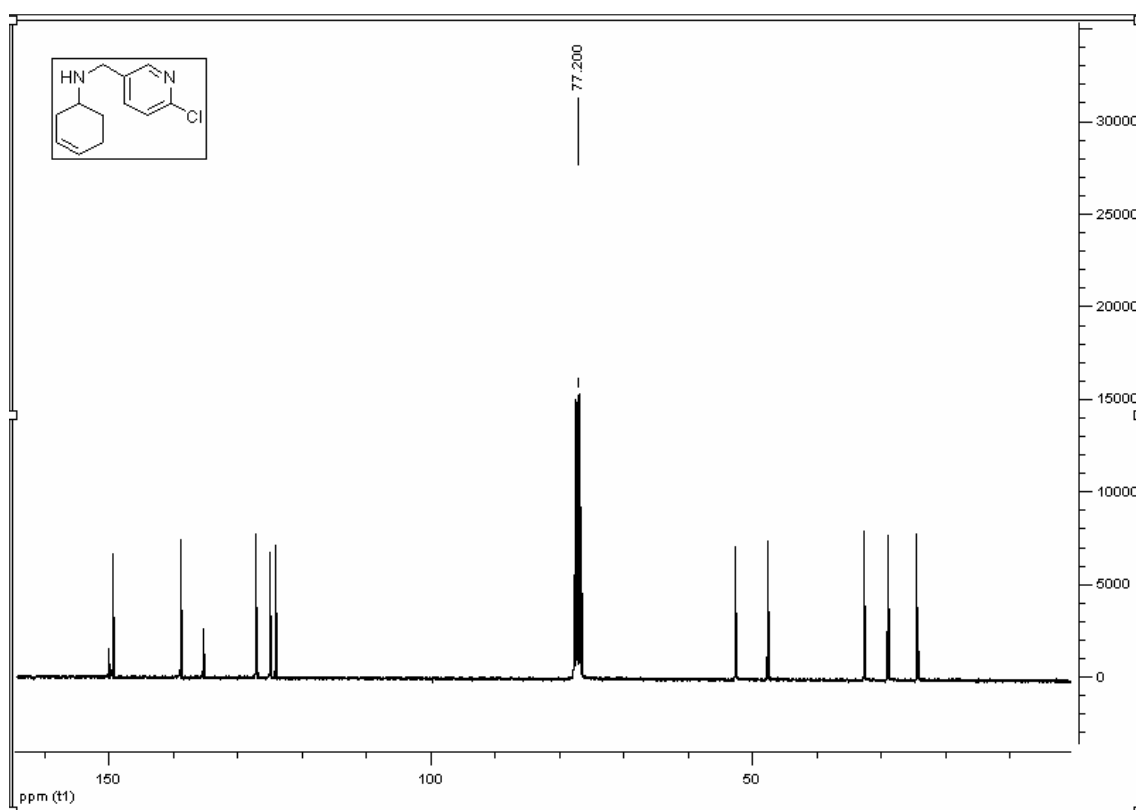
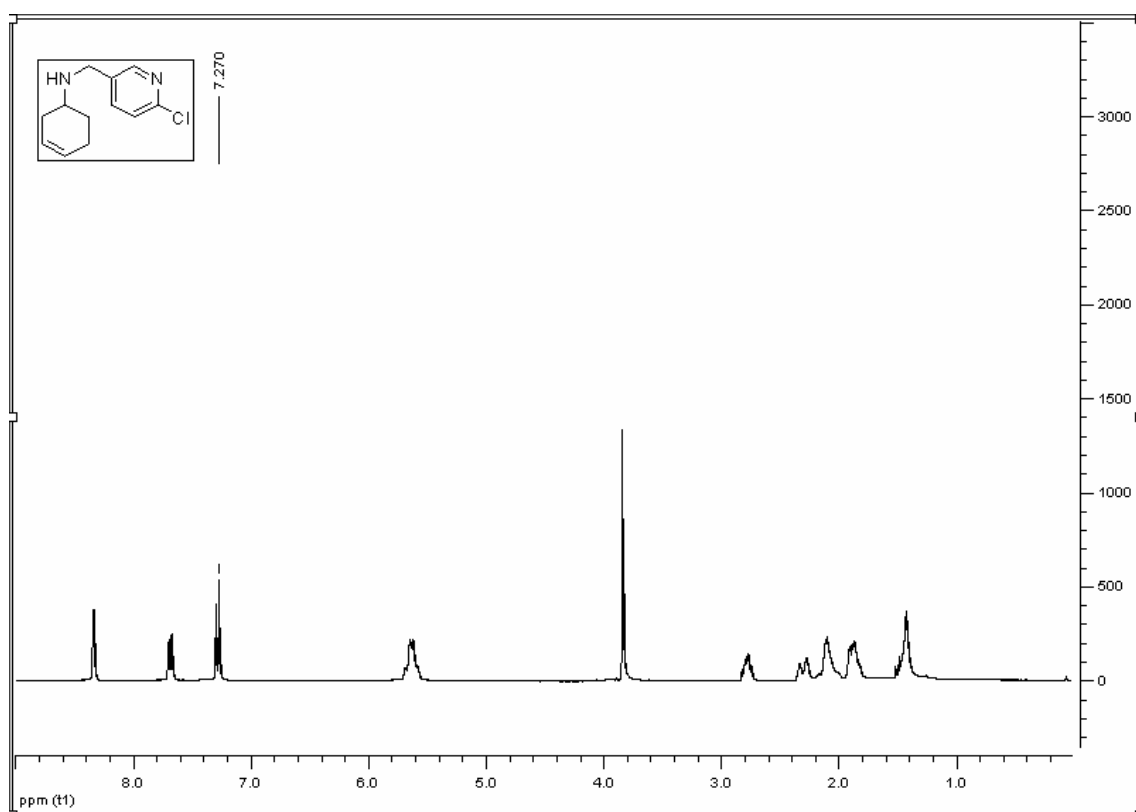
Product 18



Product **25**

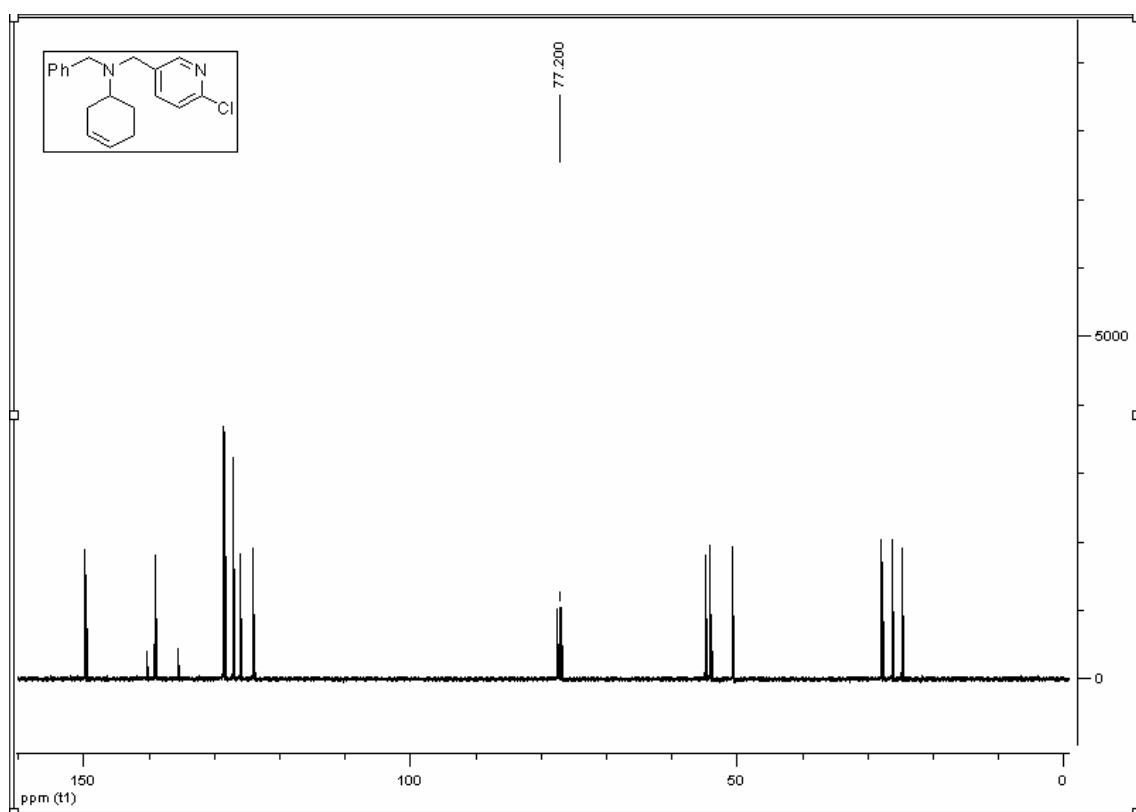
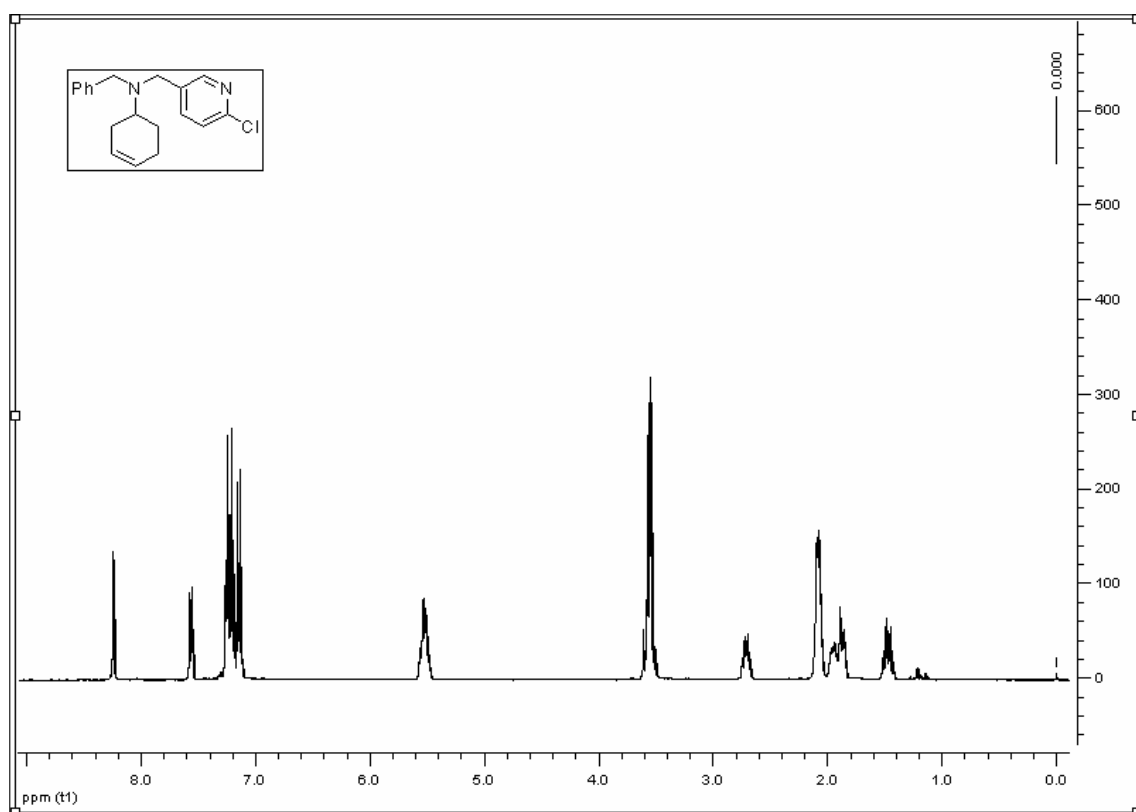


Product **26**

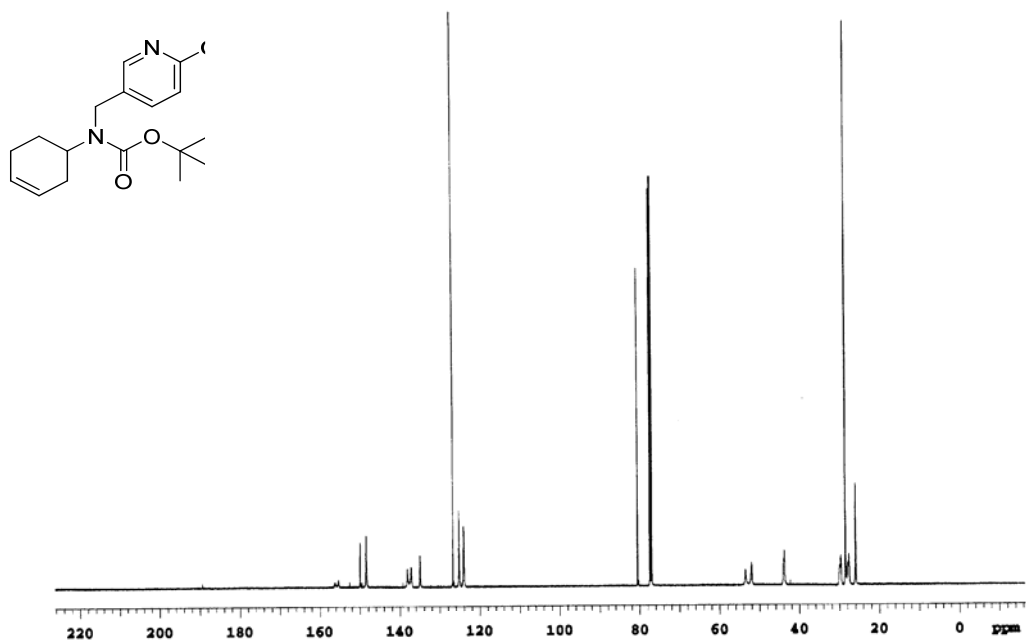
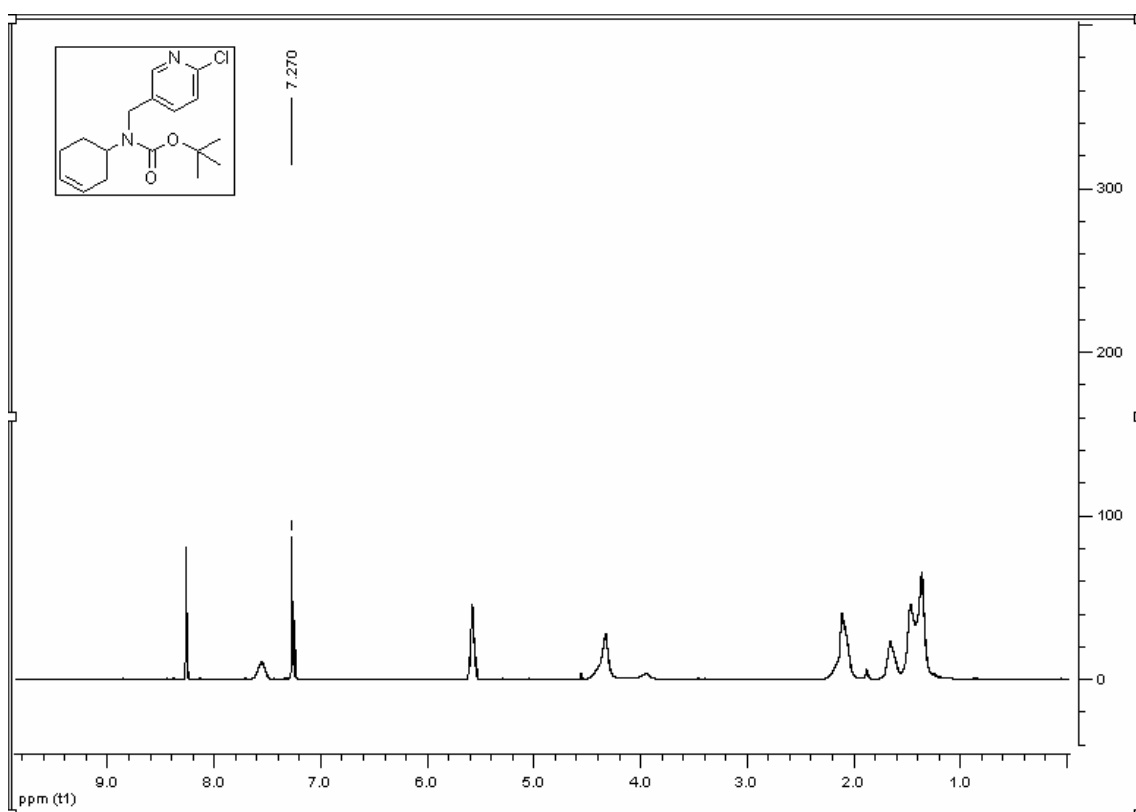


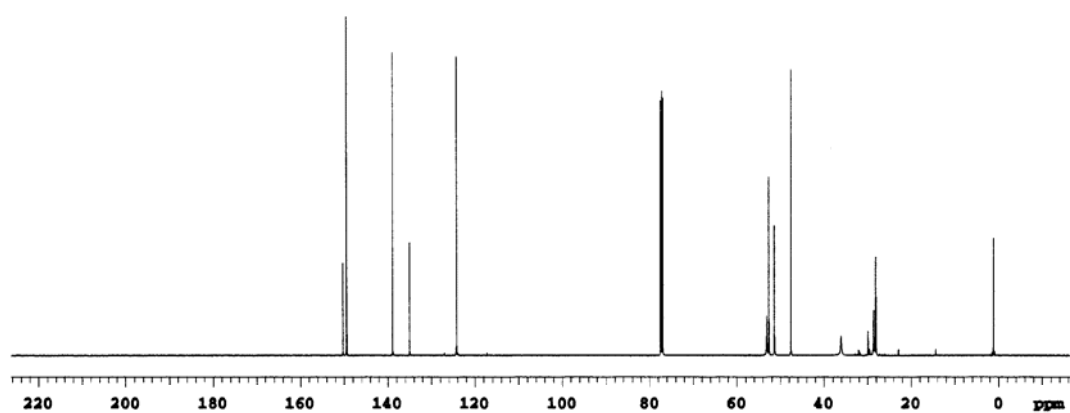
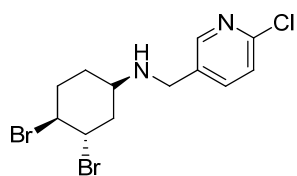
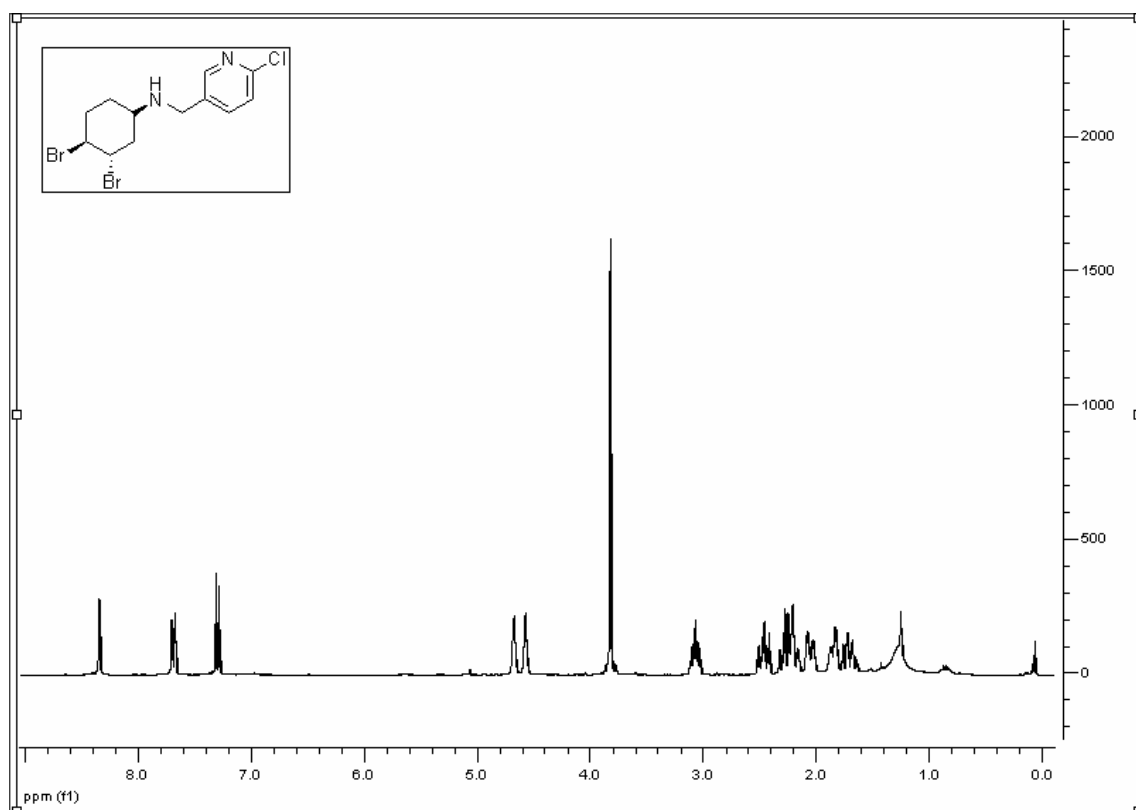


Product **27**

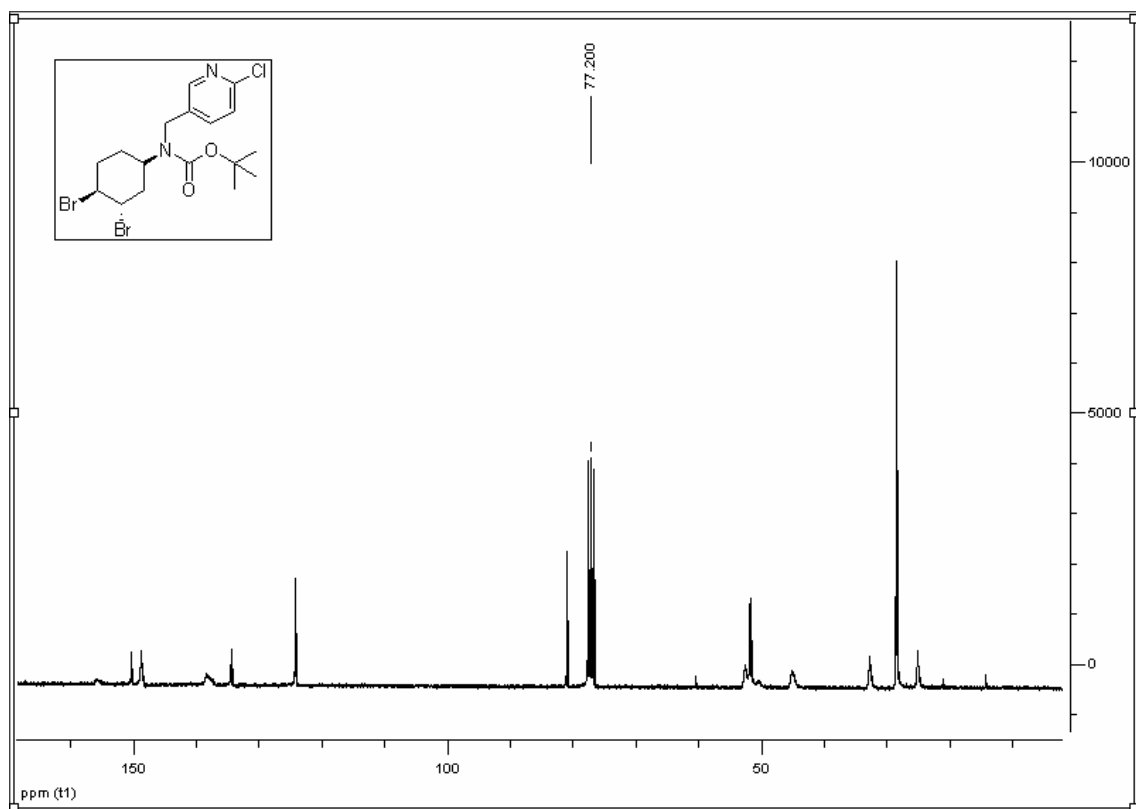
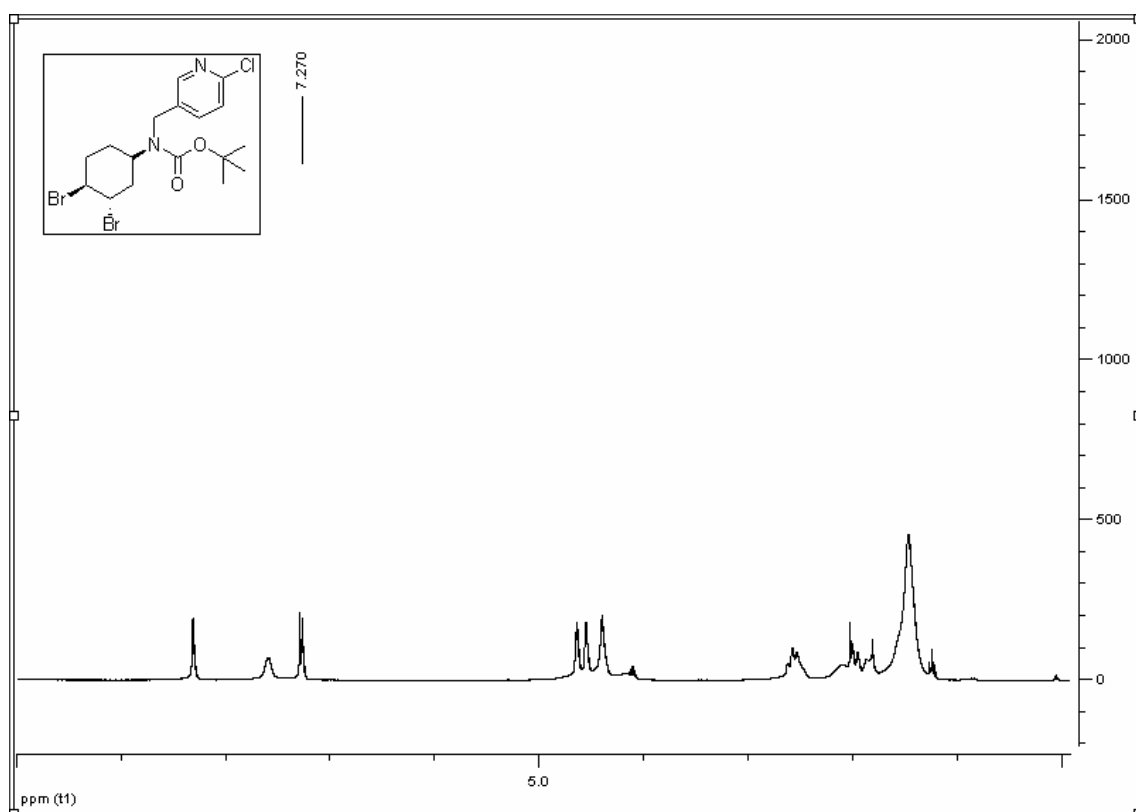


Product **29**

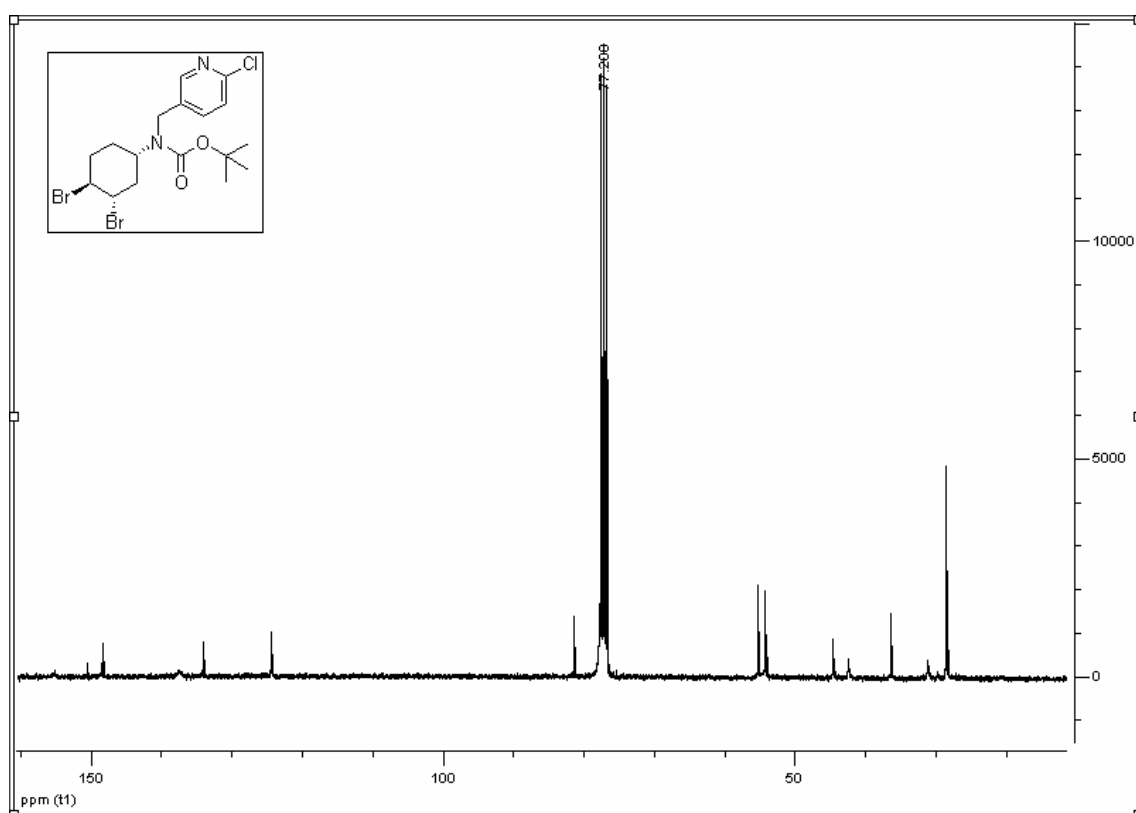
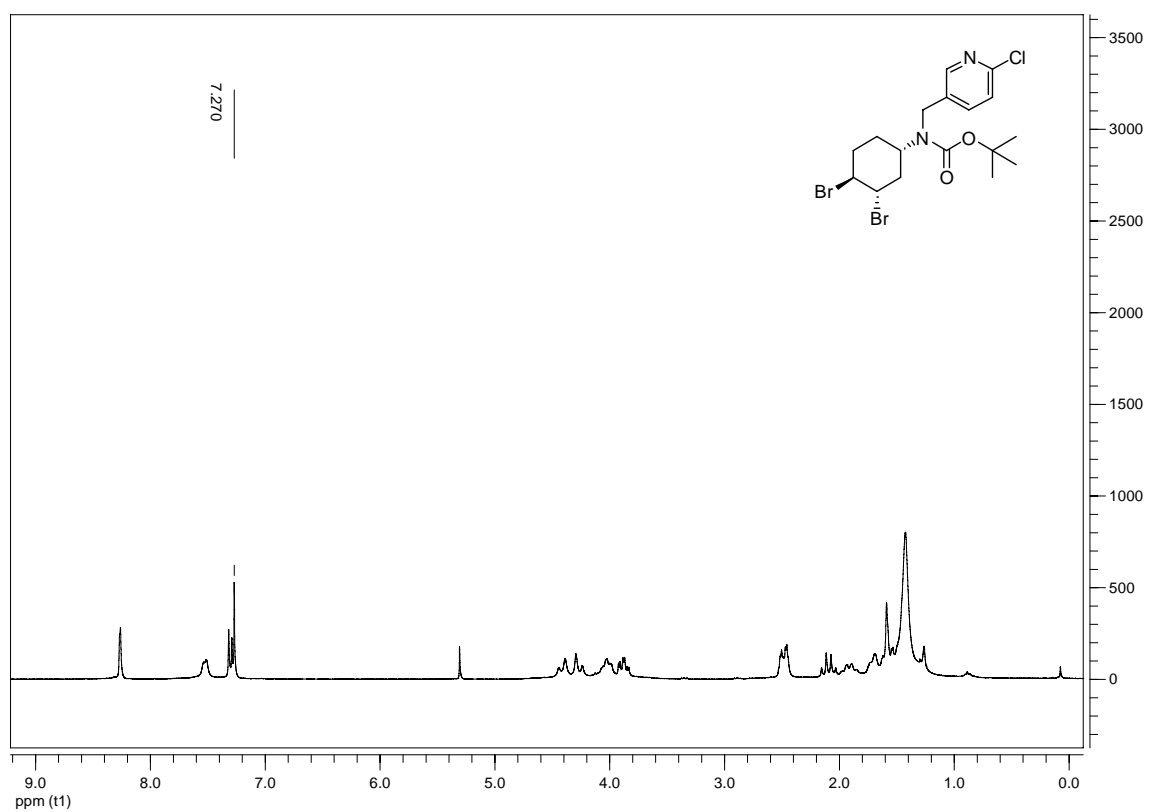


Product **31**

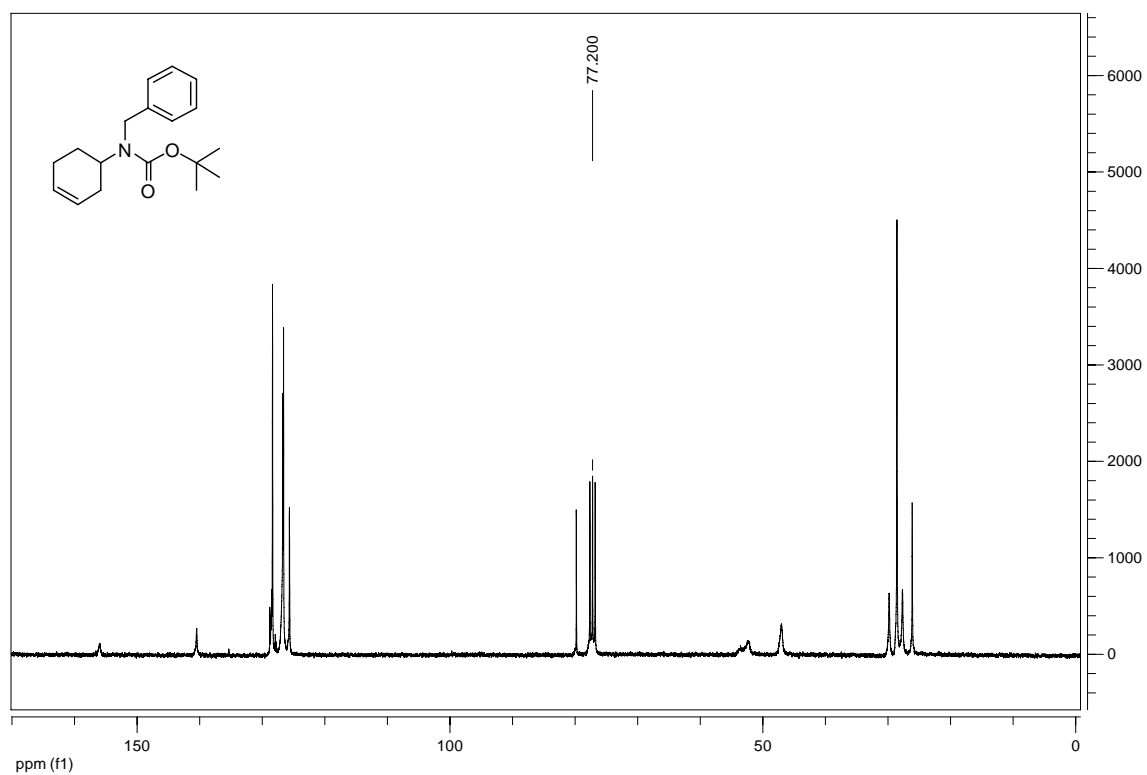
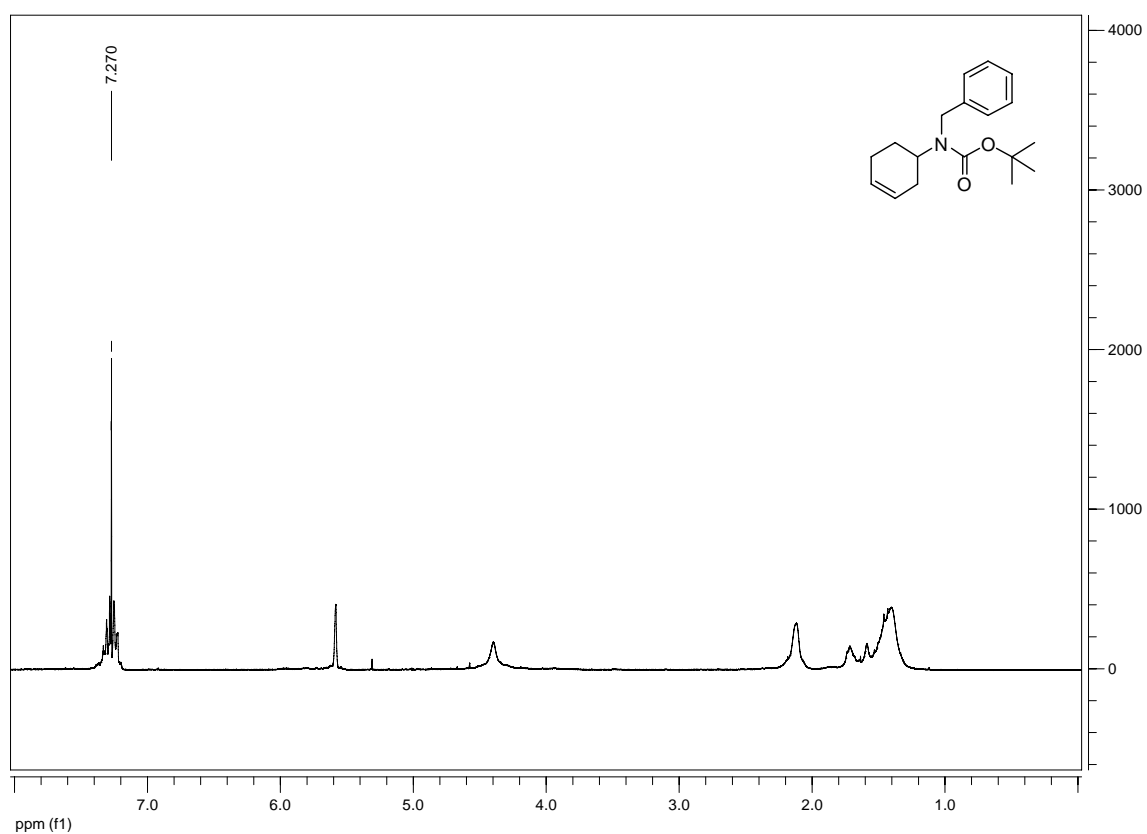
# Product 33



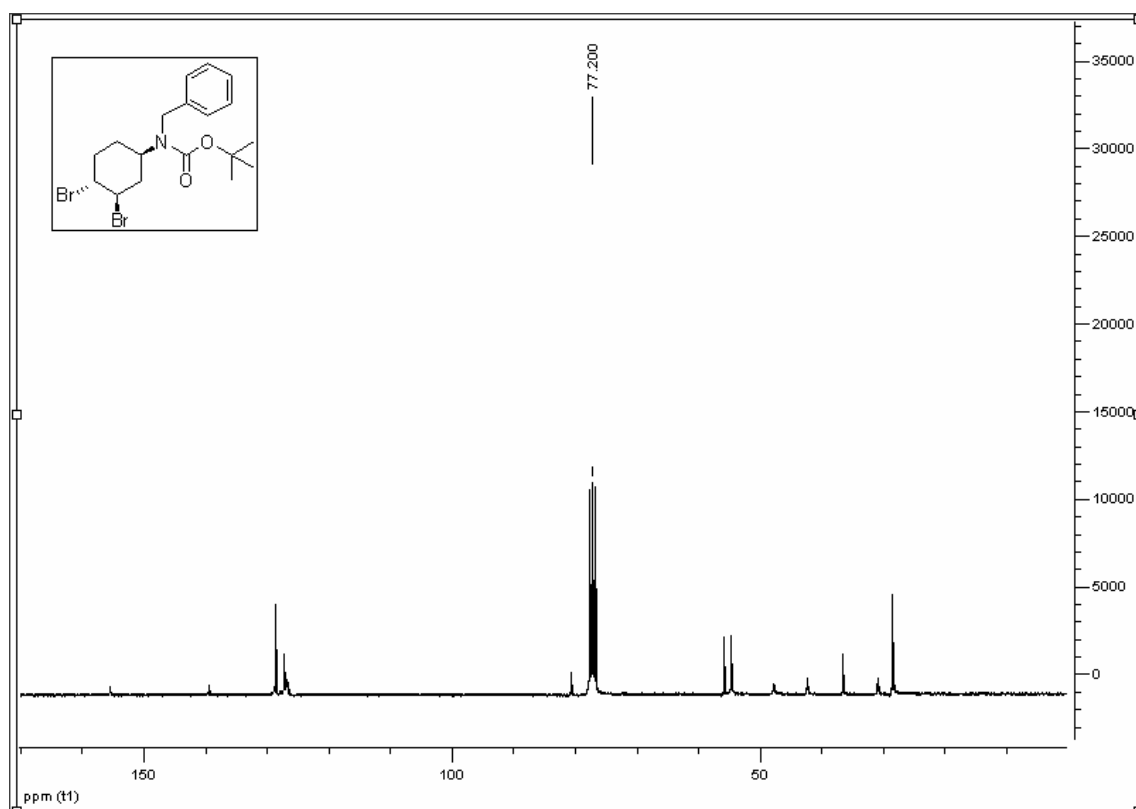
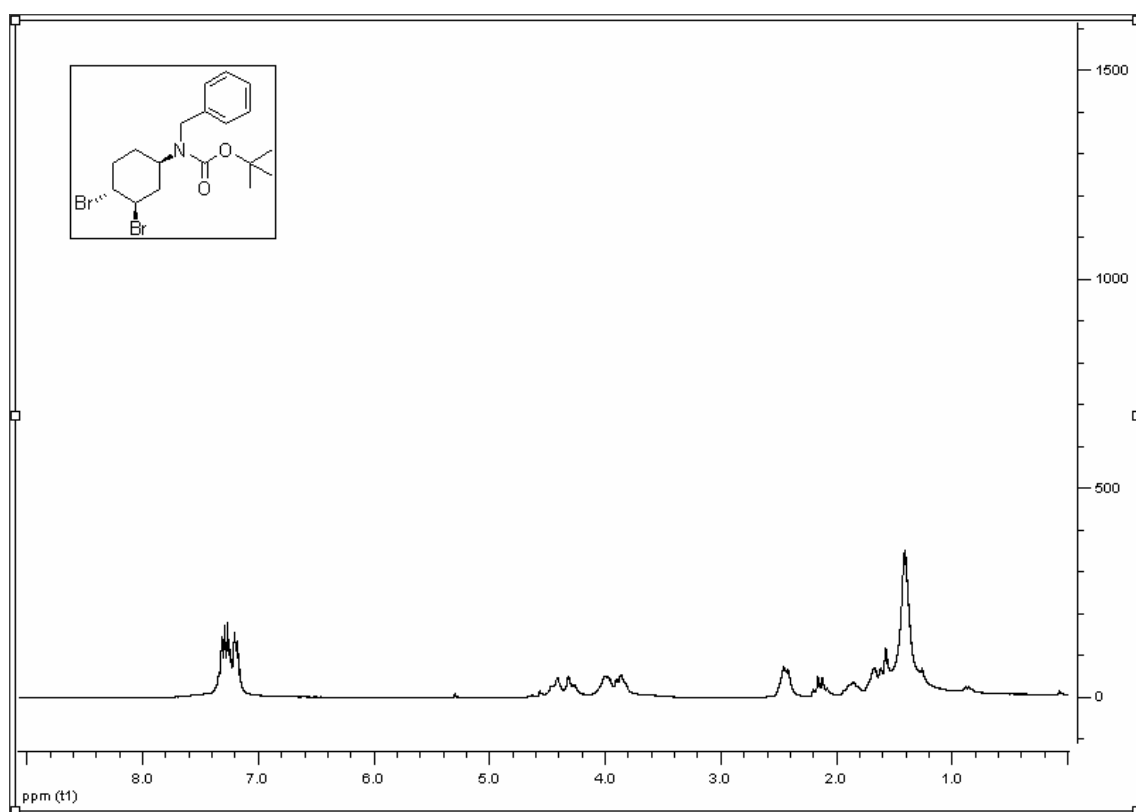
Product **34**



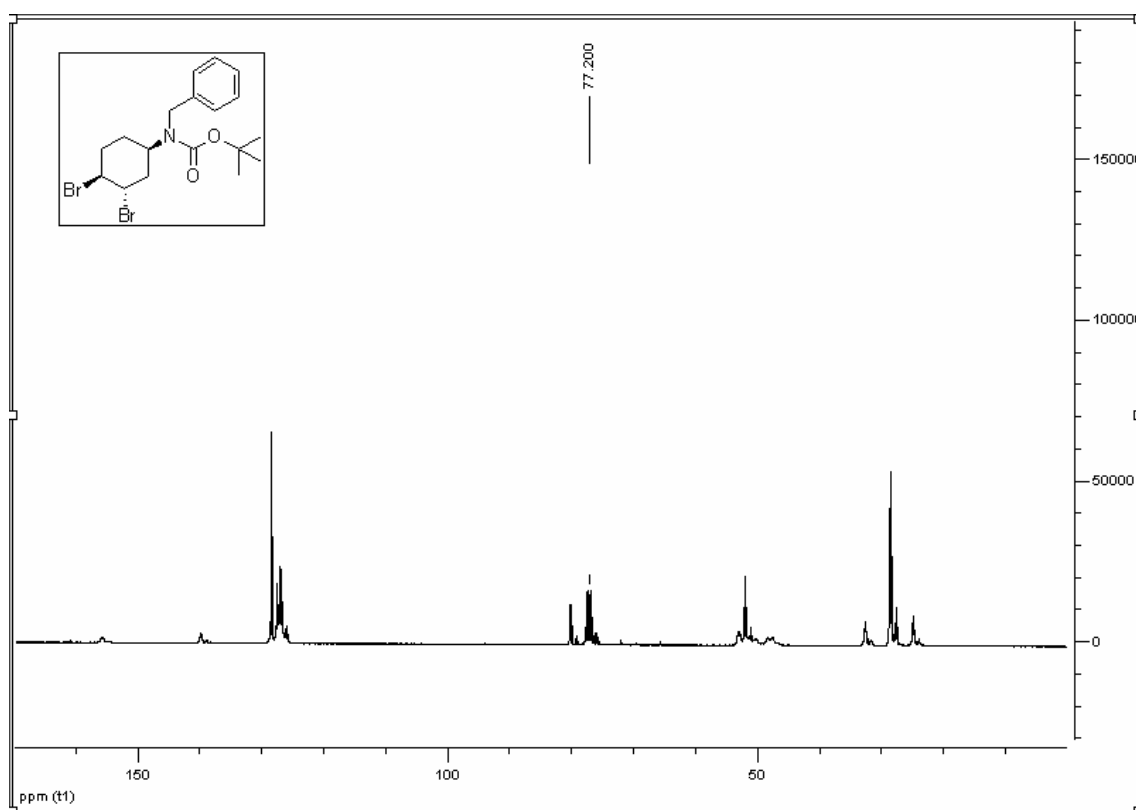
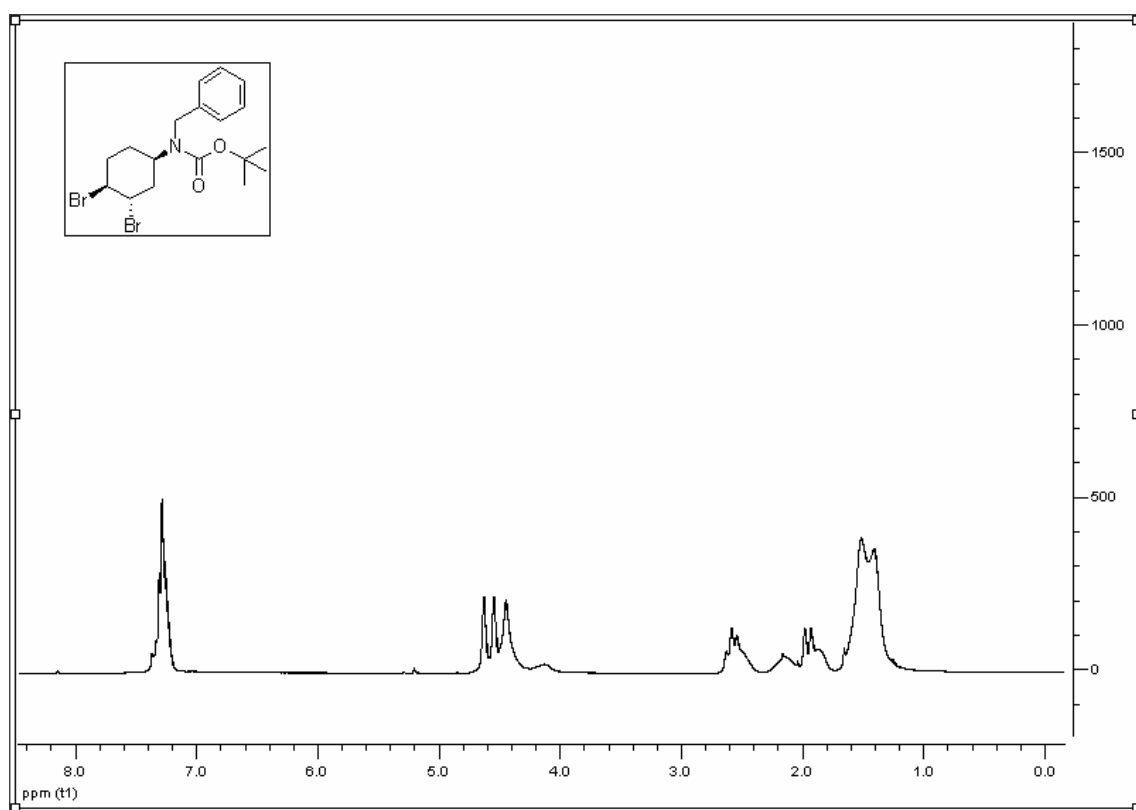
# Product 35



Product **36**

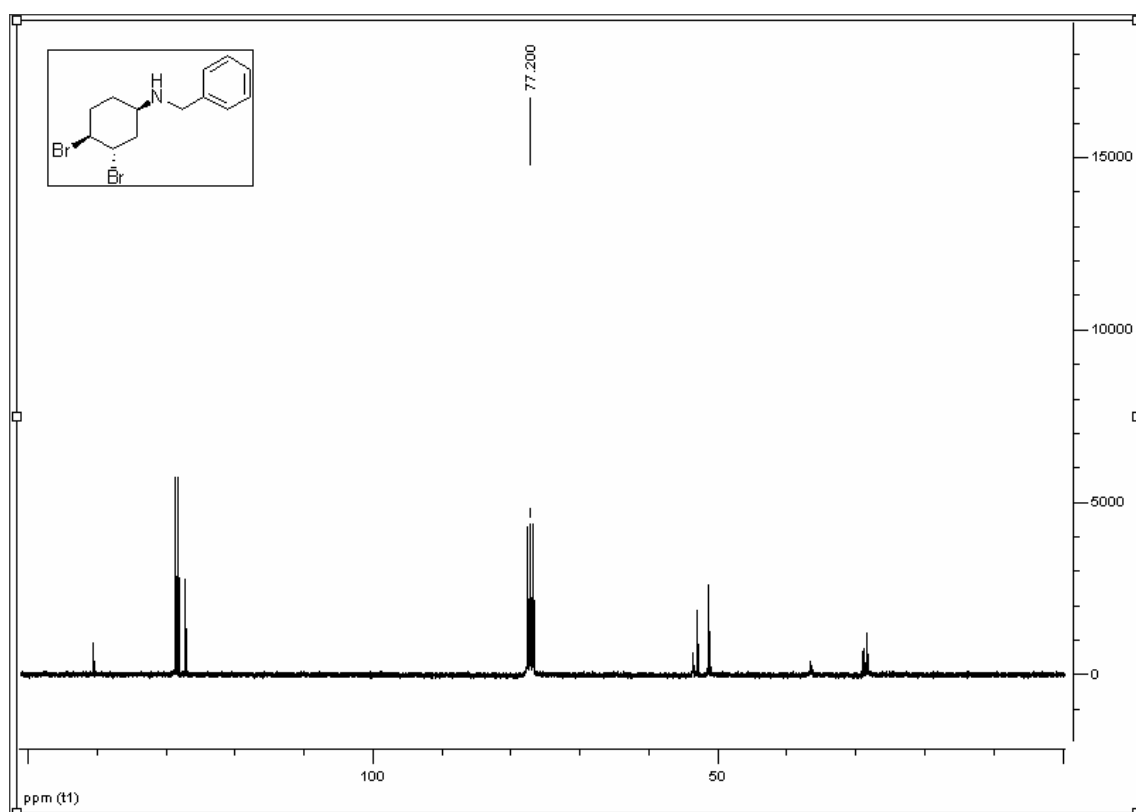
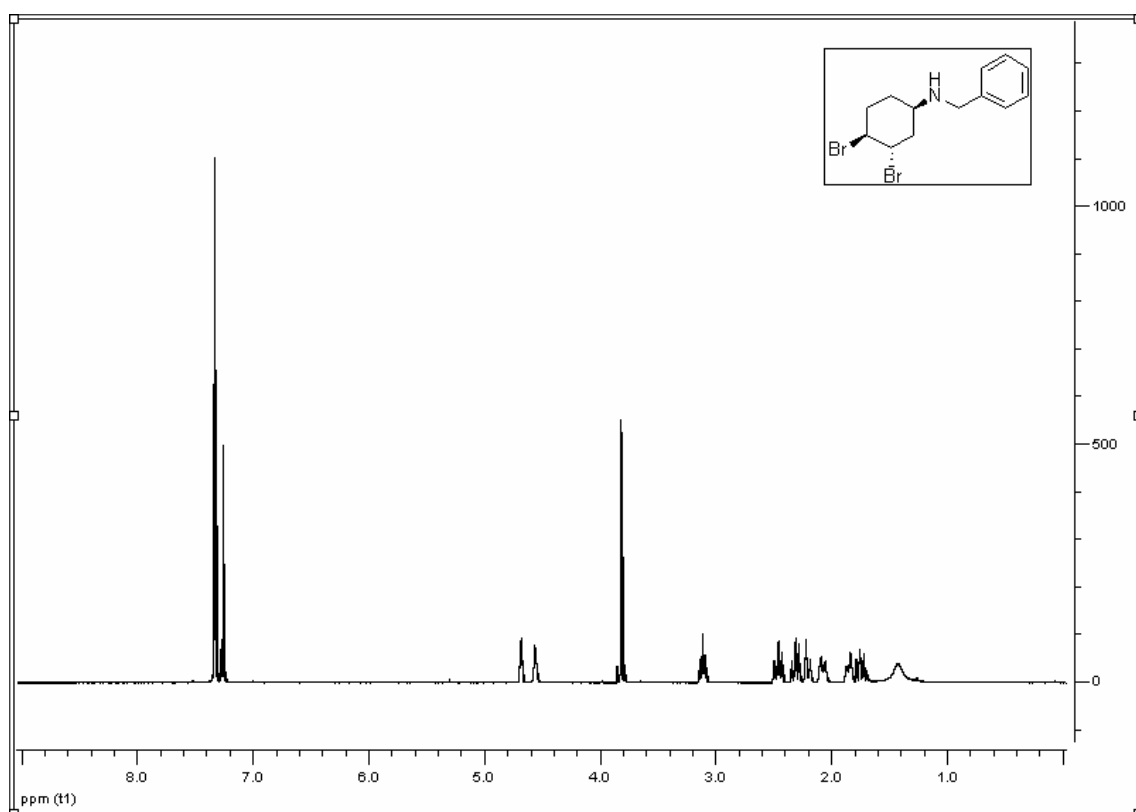


Product **37**

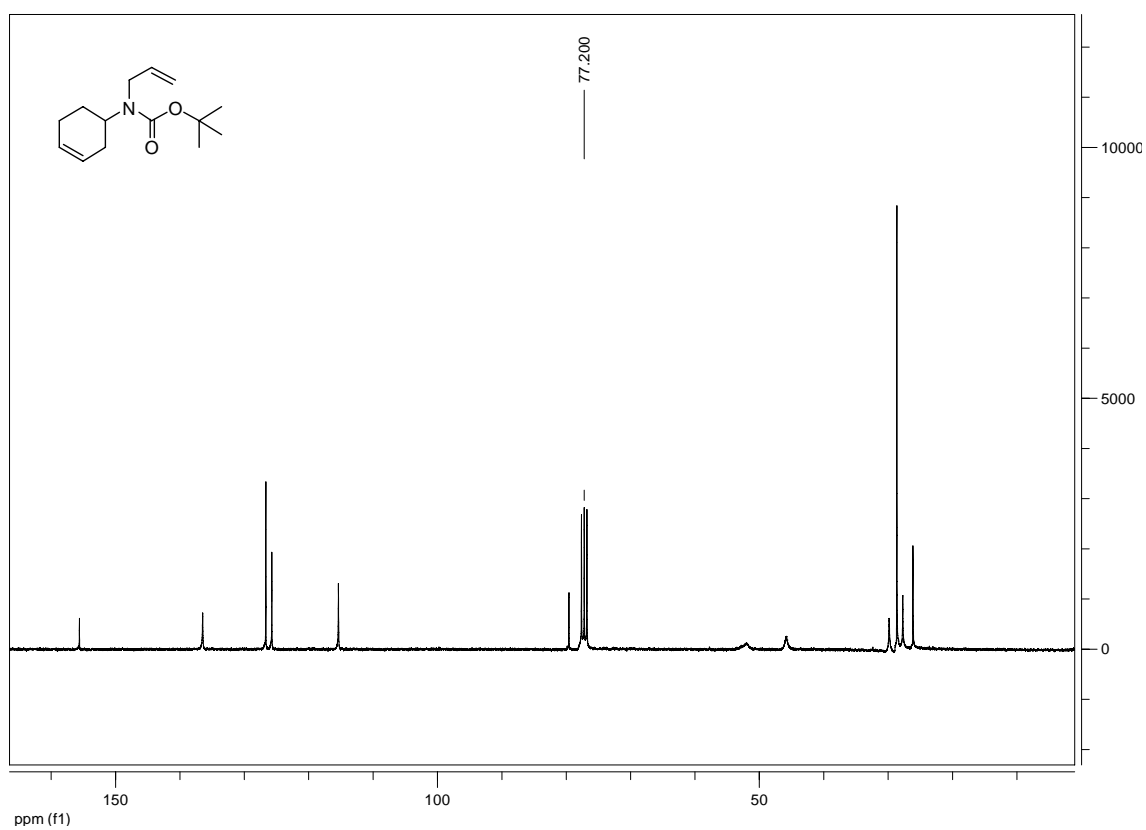
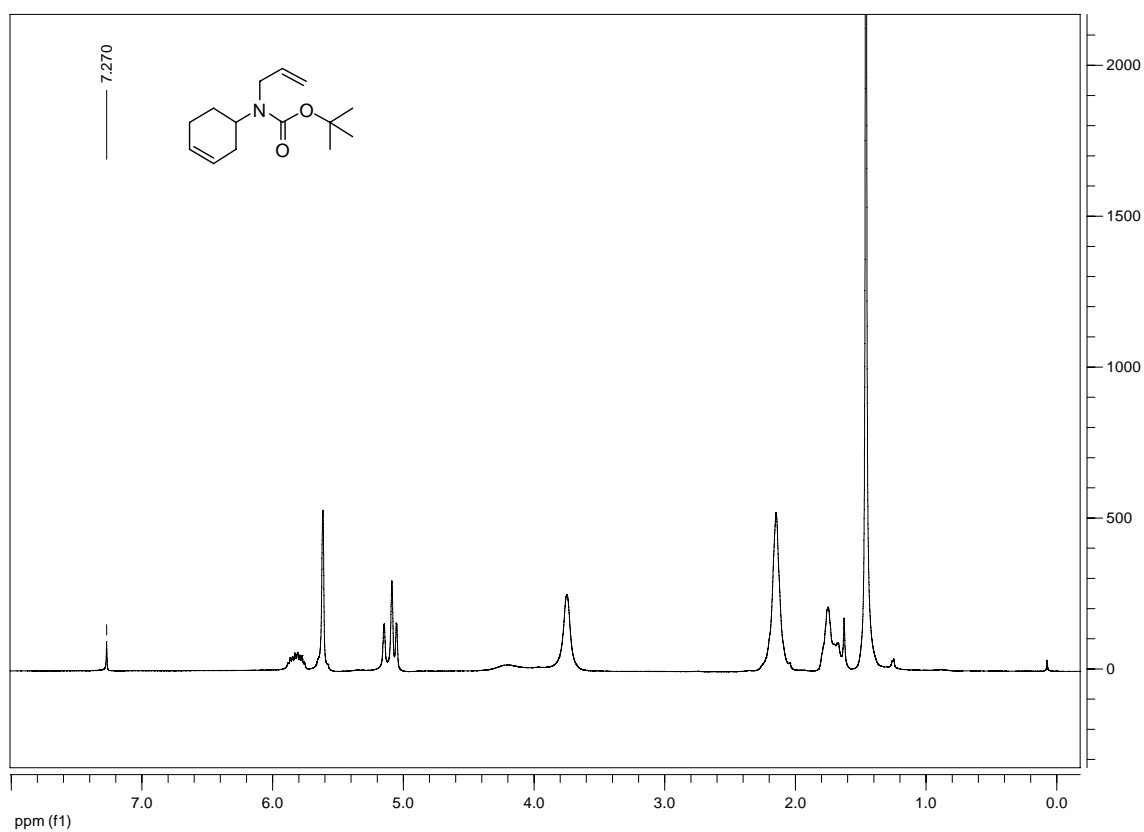




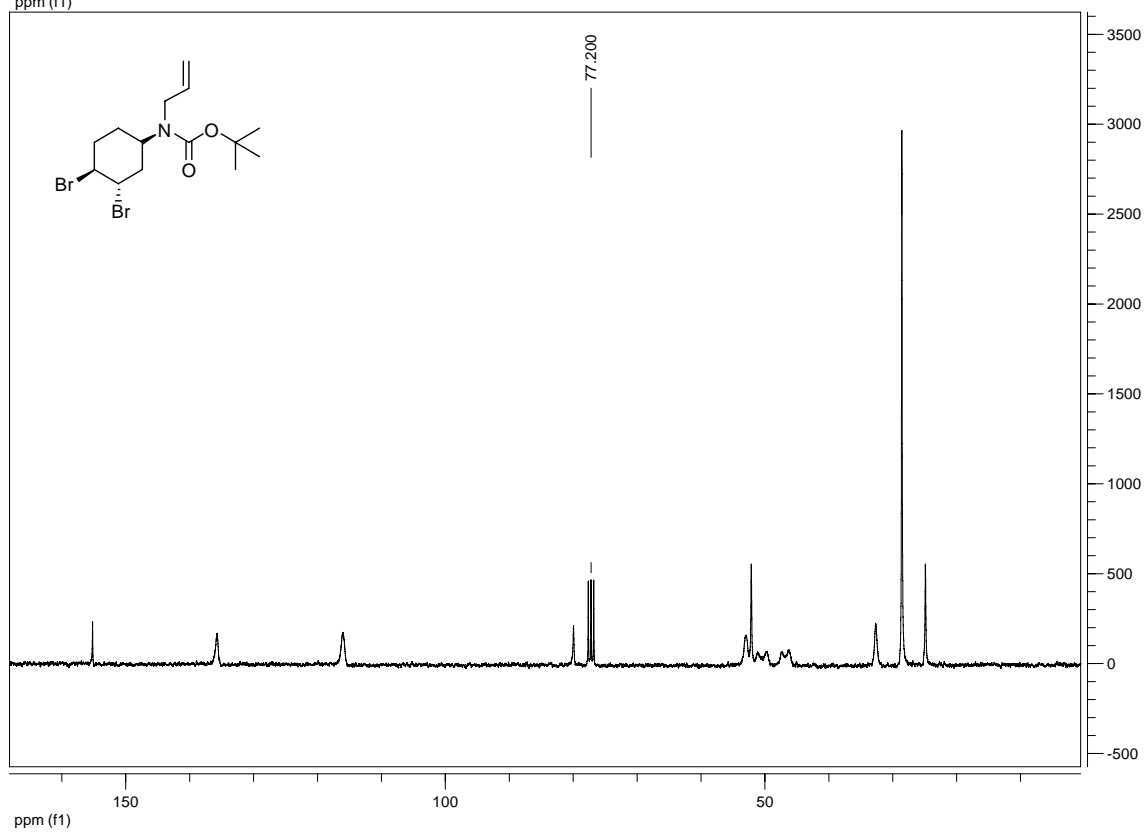
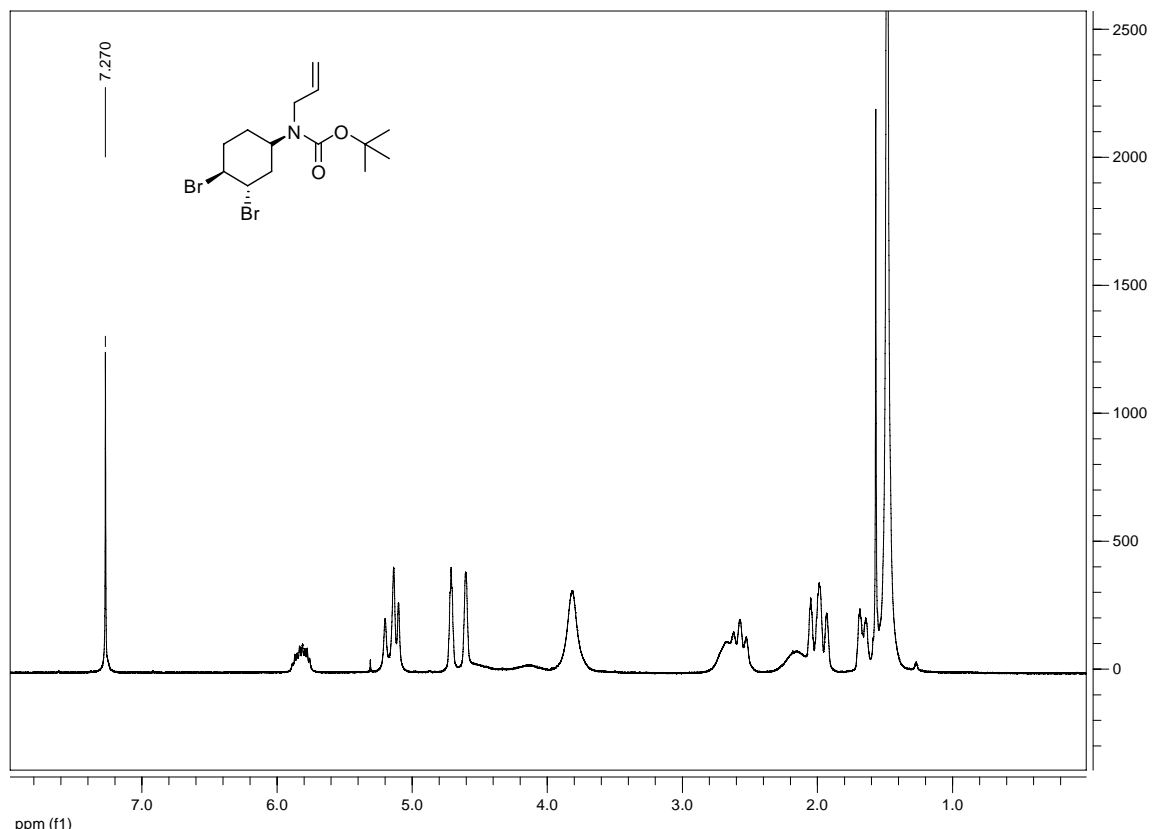
Product **38**



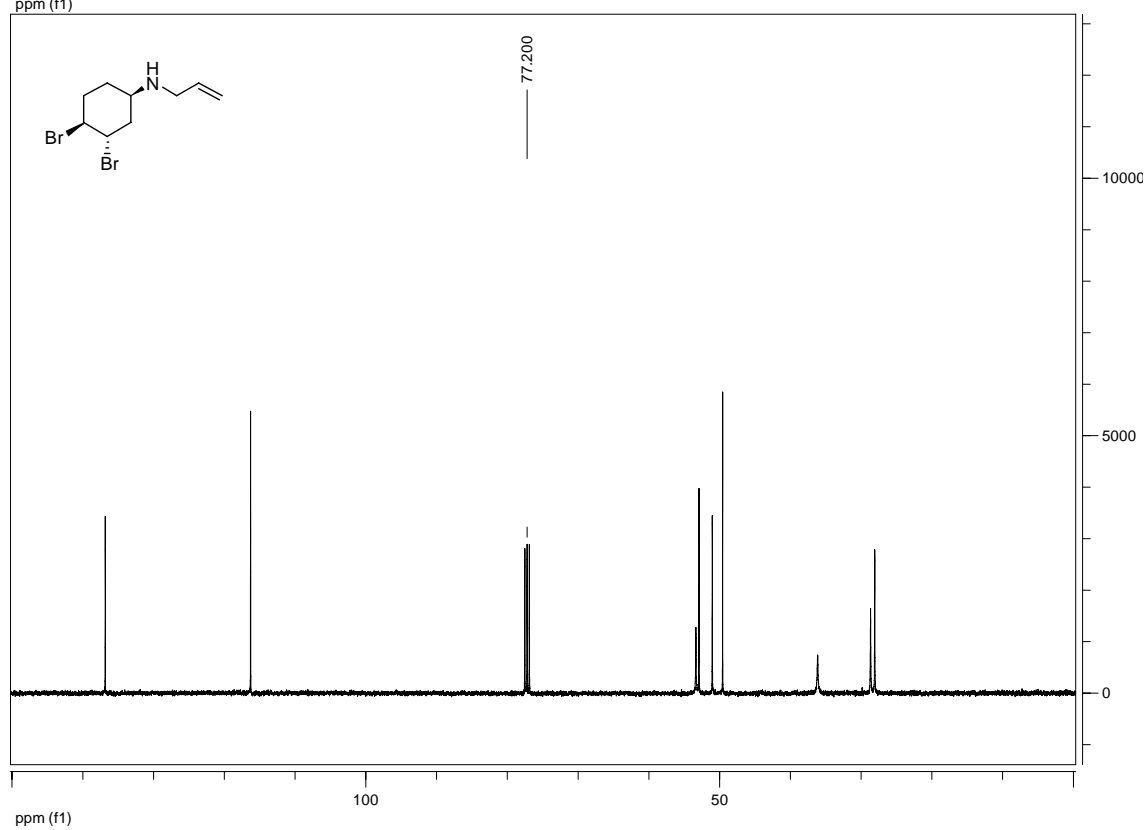
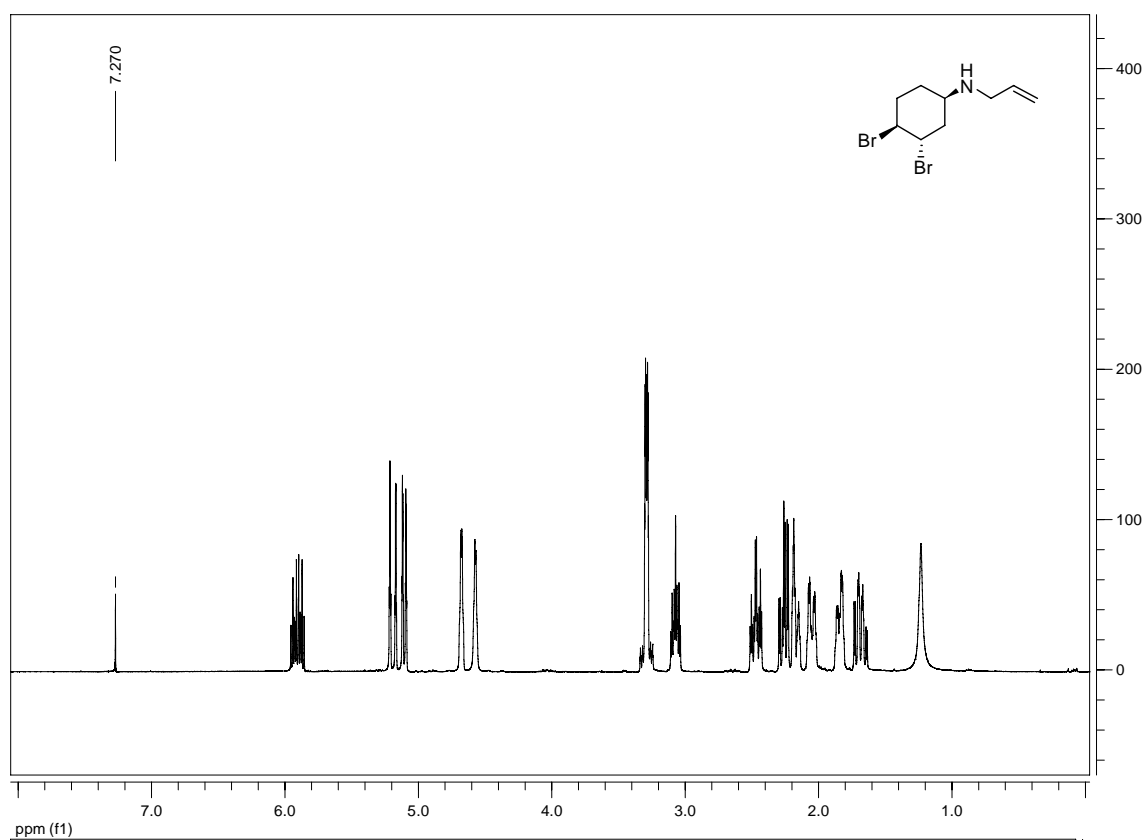
Product **39**



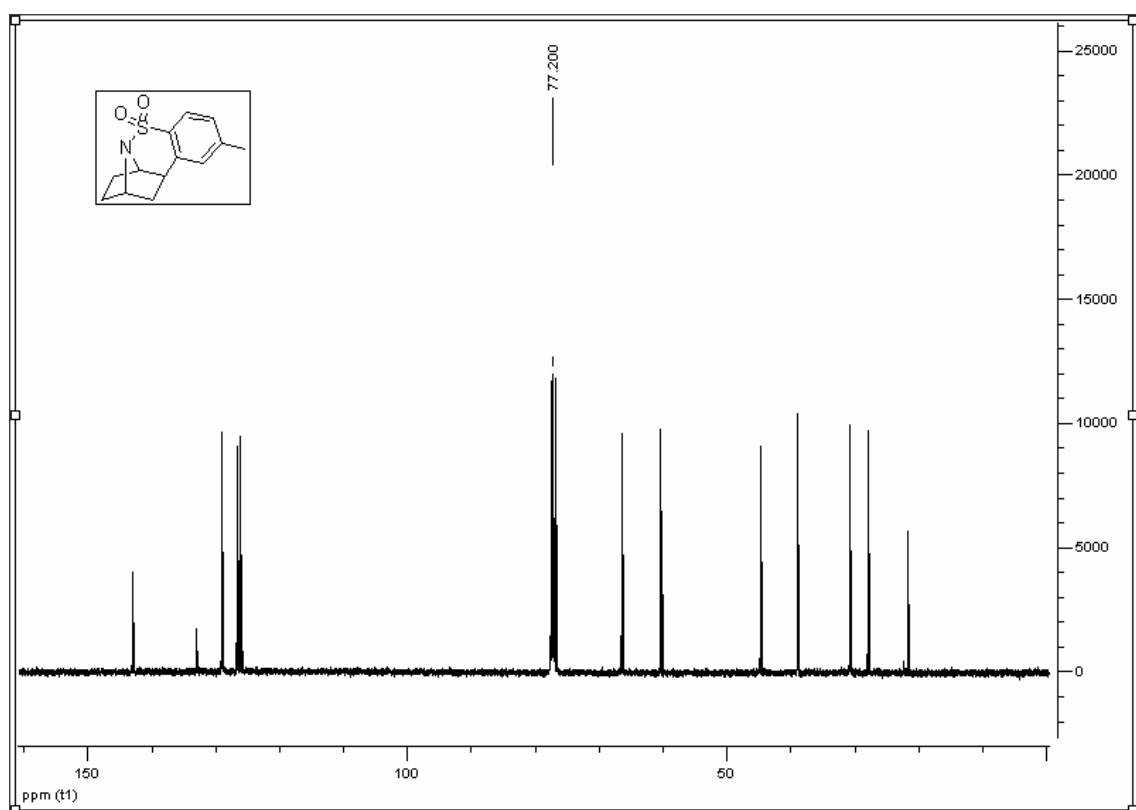
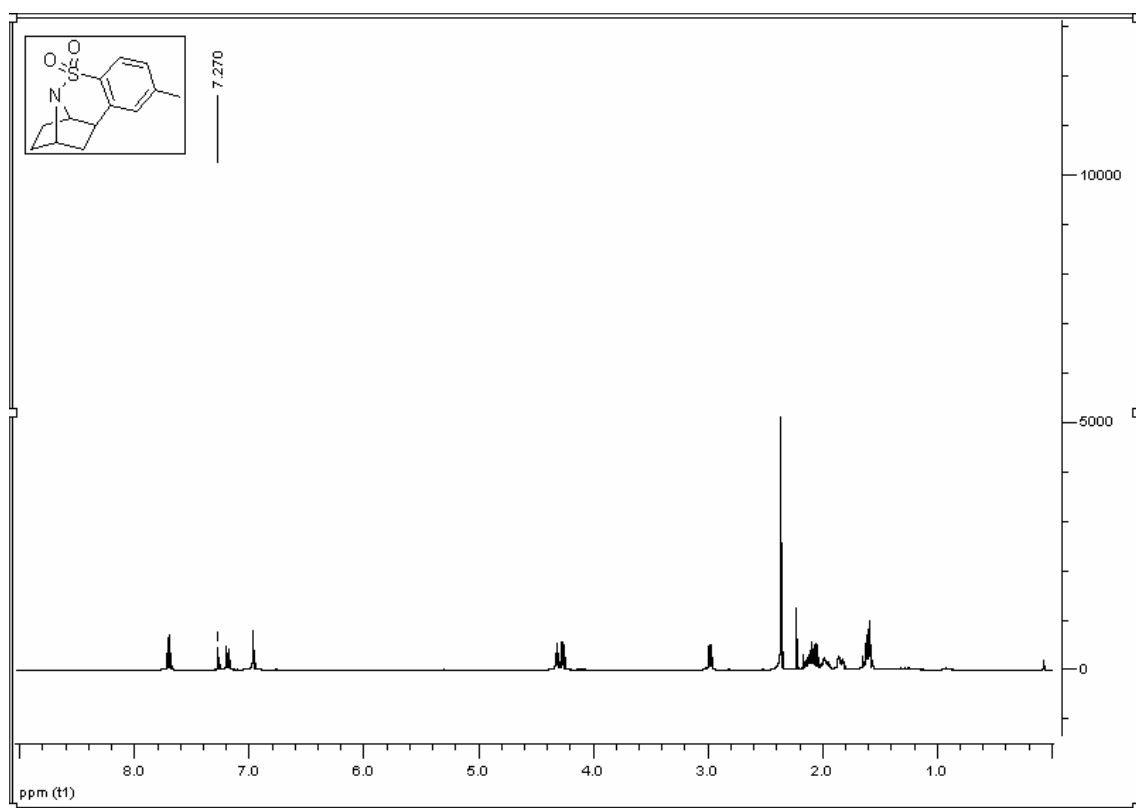
Product **40**



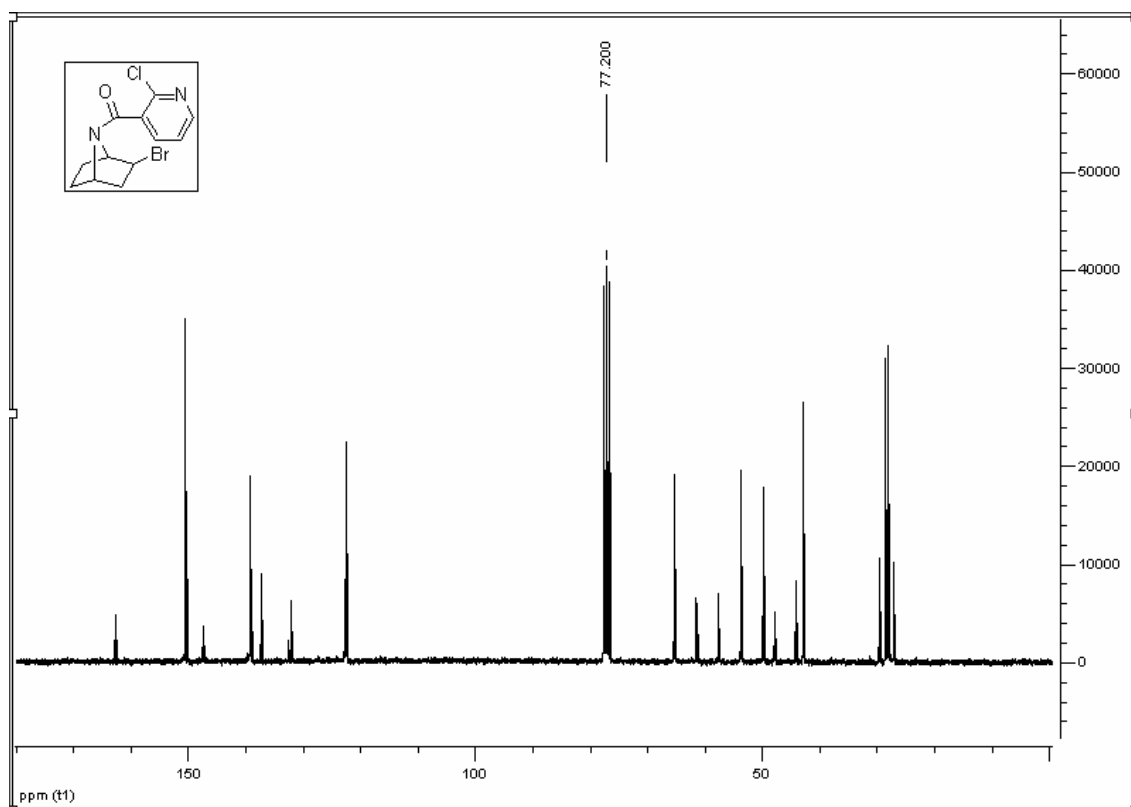
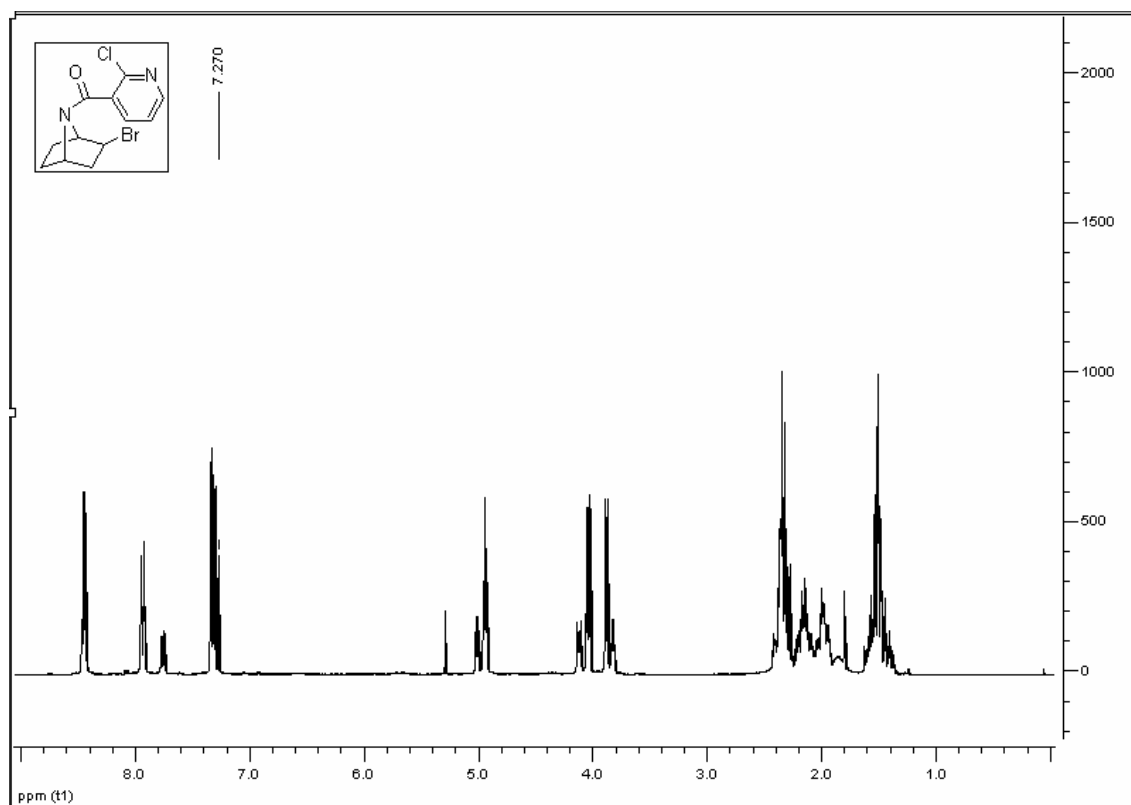
Product **41**



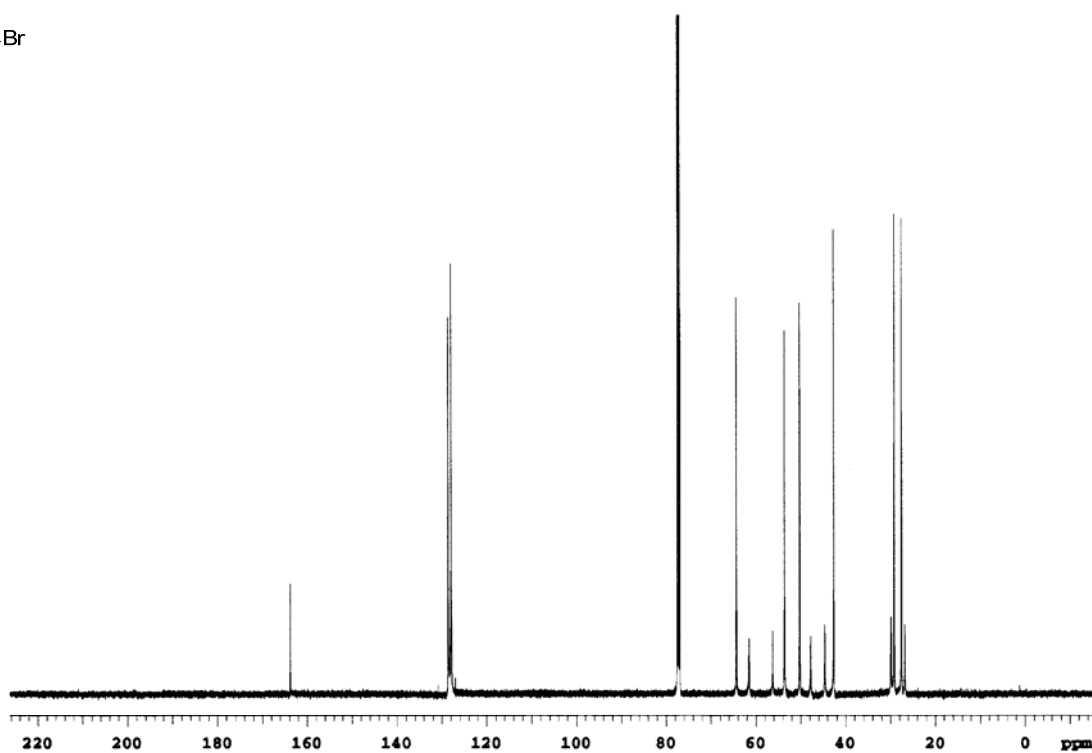
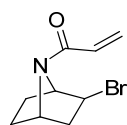
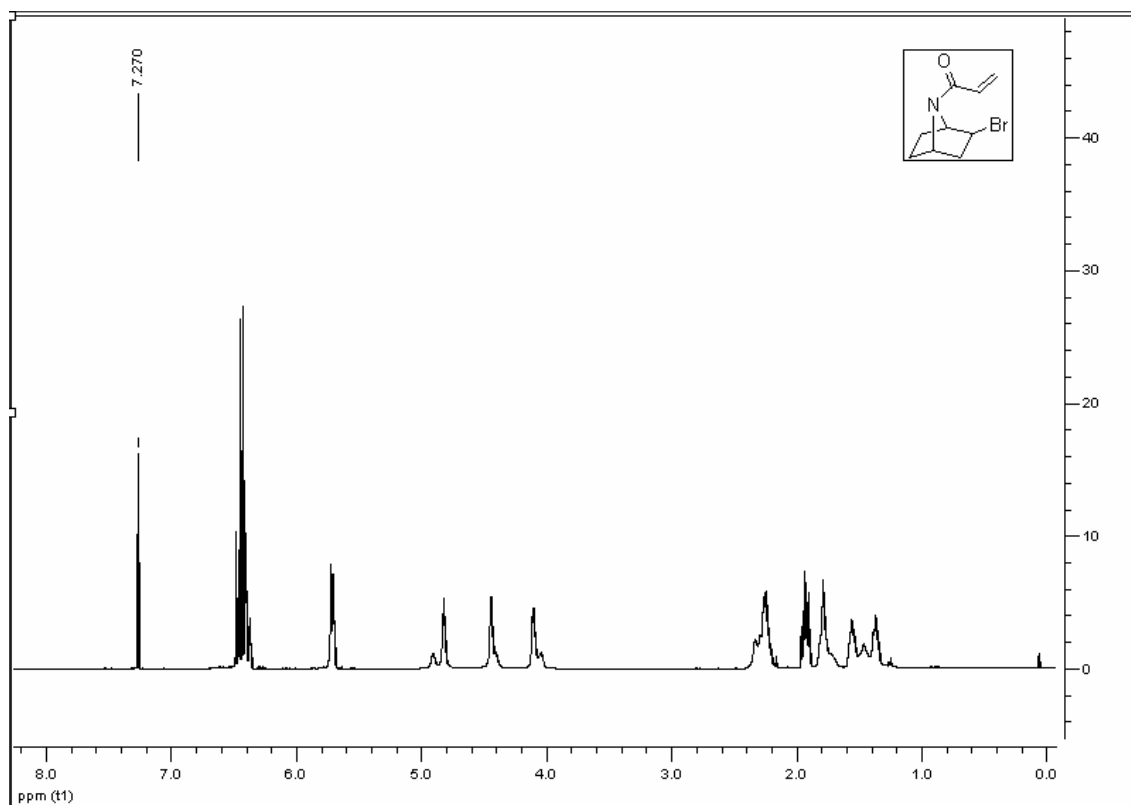
Product **20**



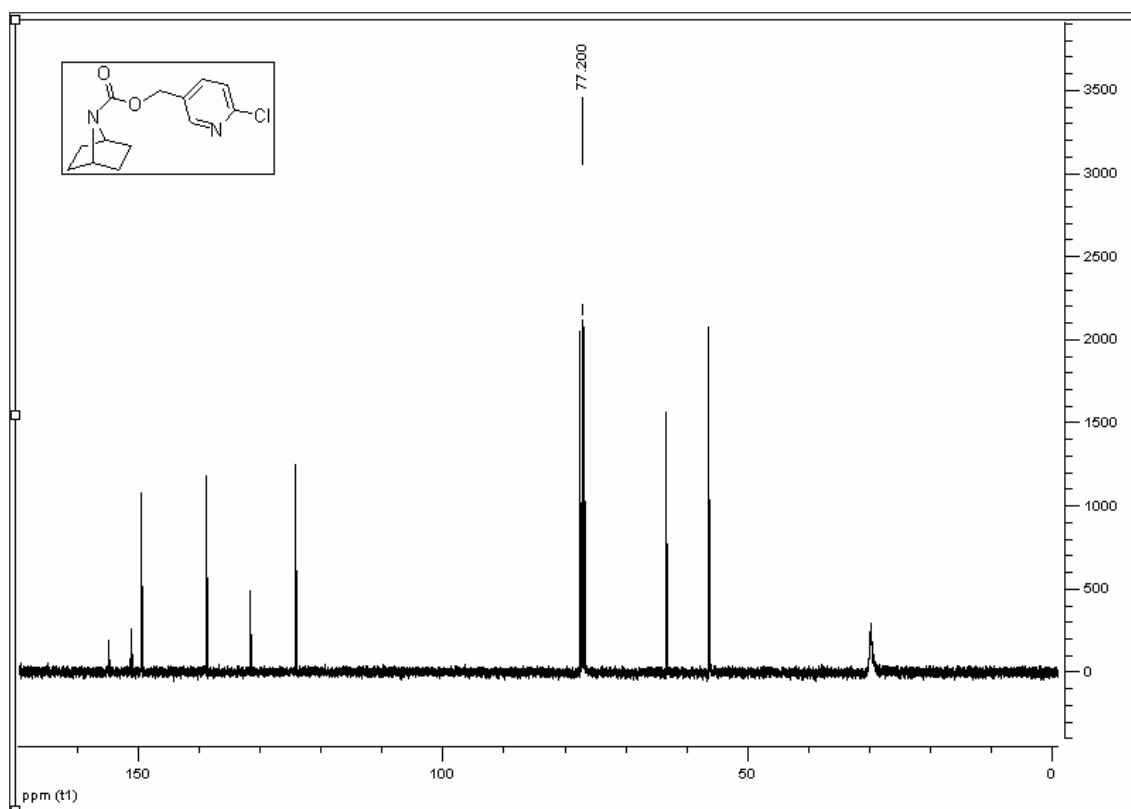
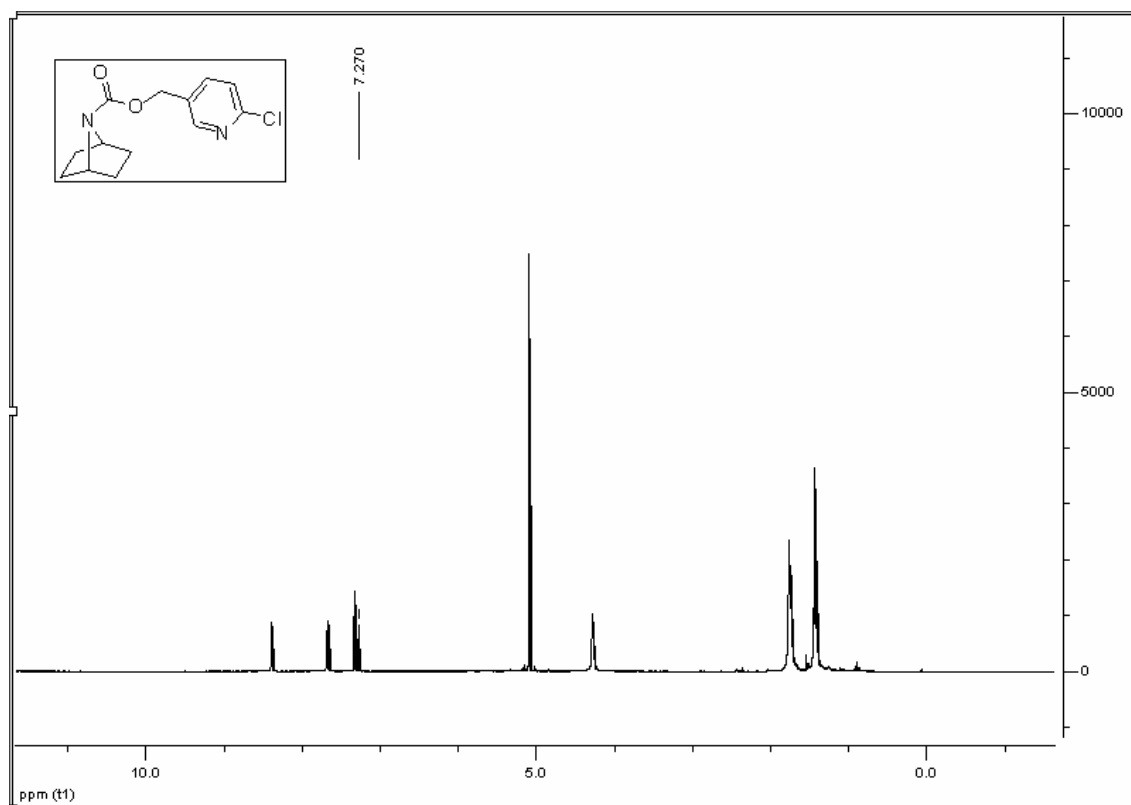
# Product 43



Product **44**

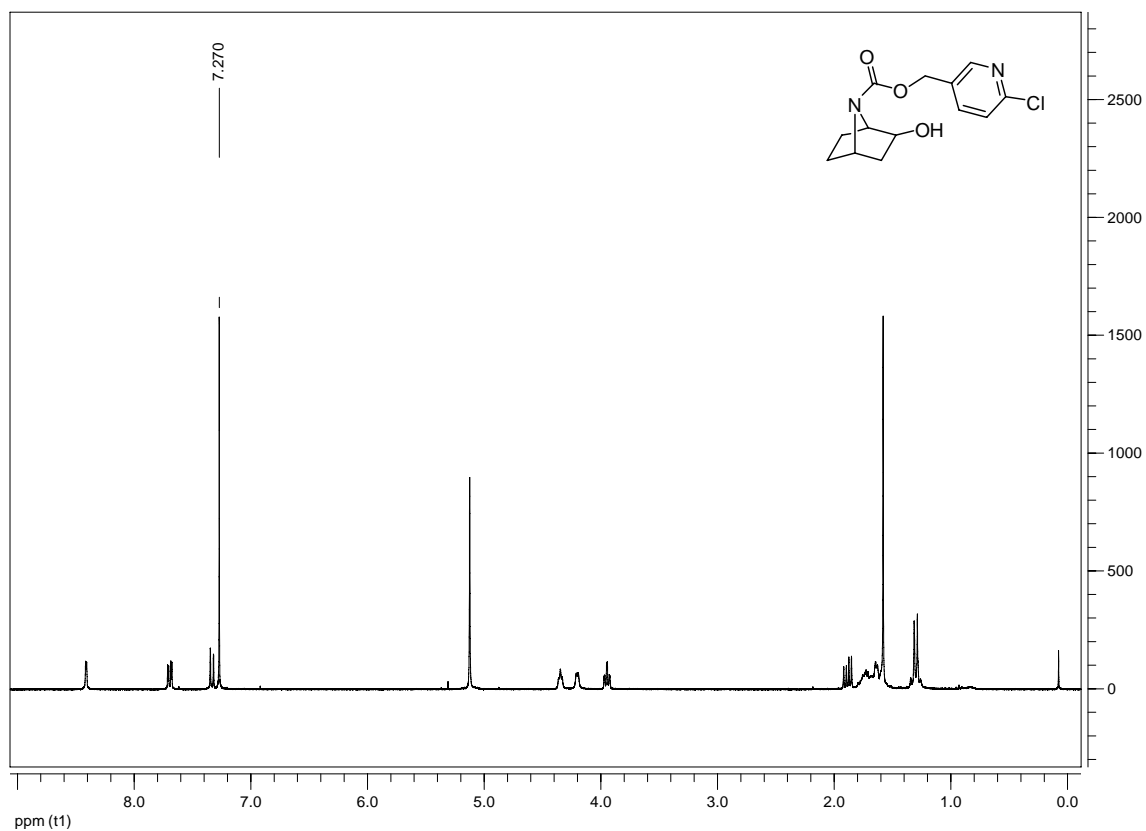


Product **46**

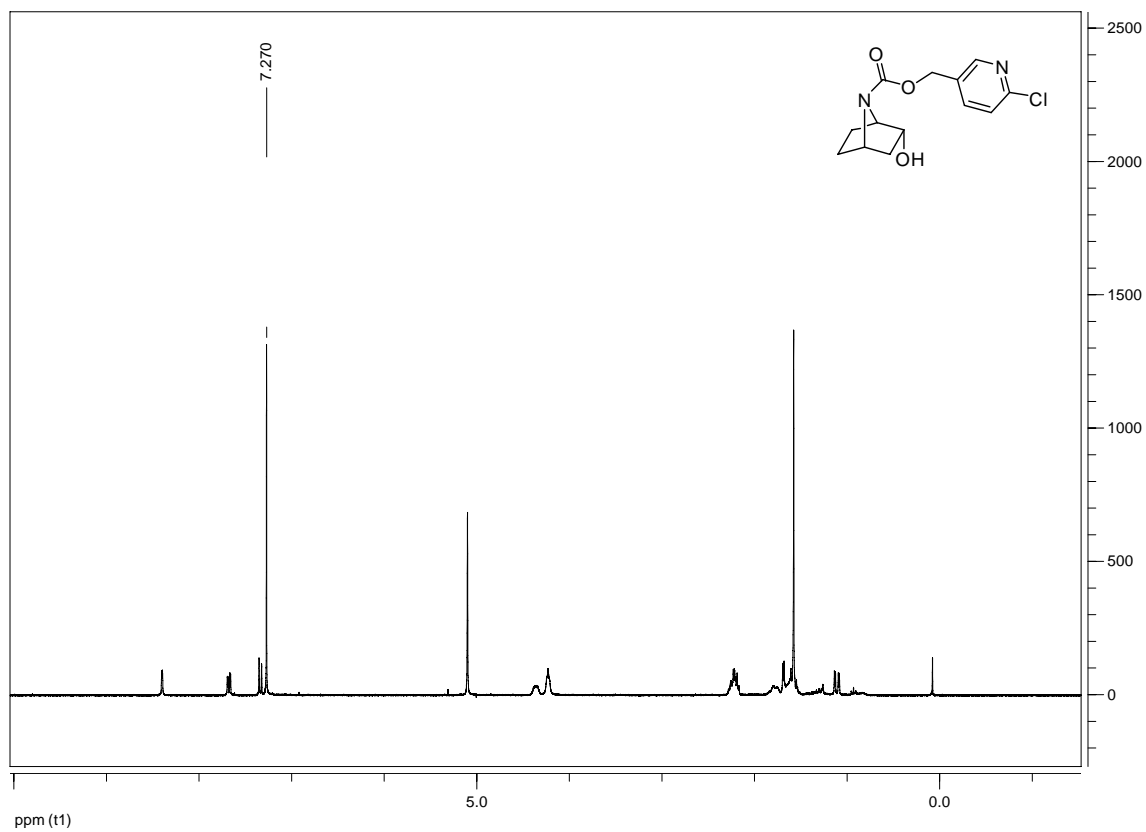




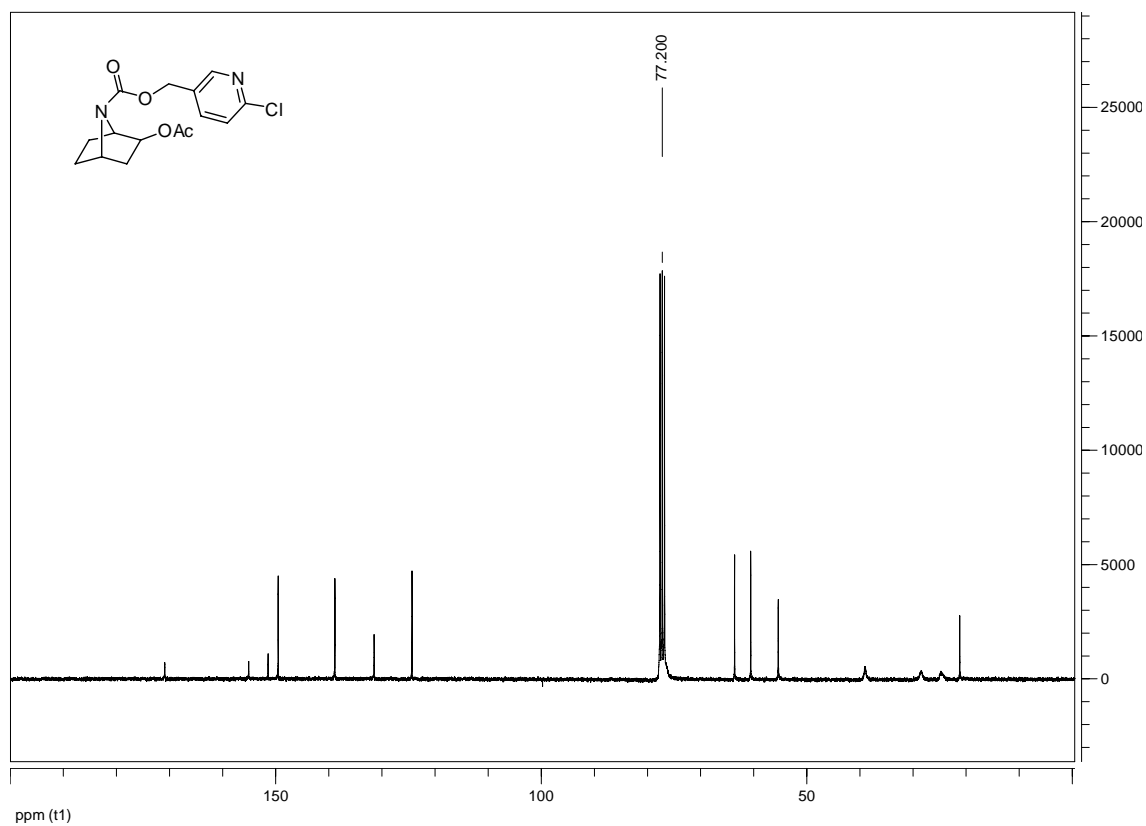
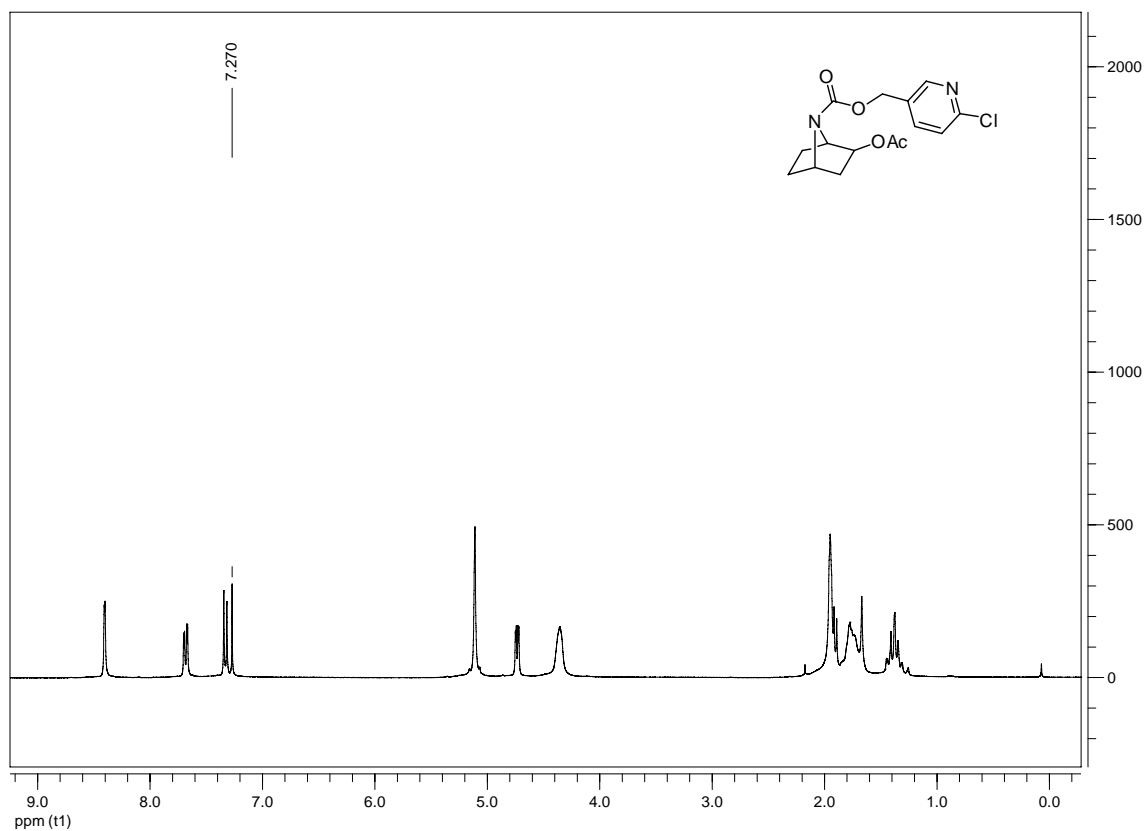
Product **46A**



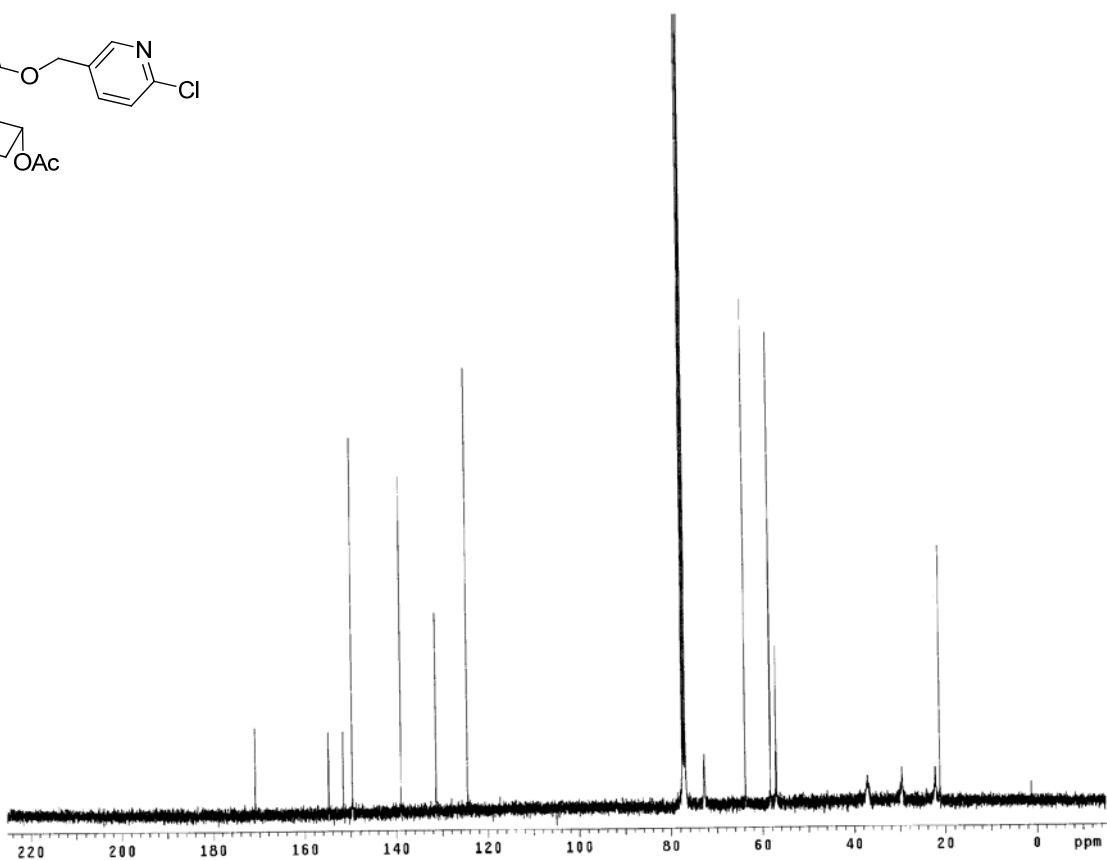
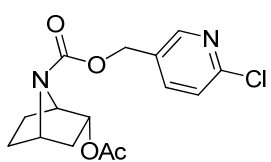
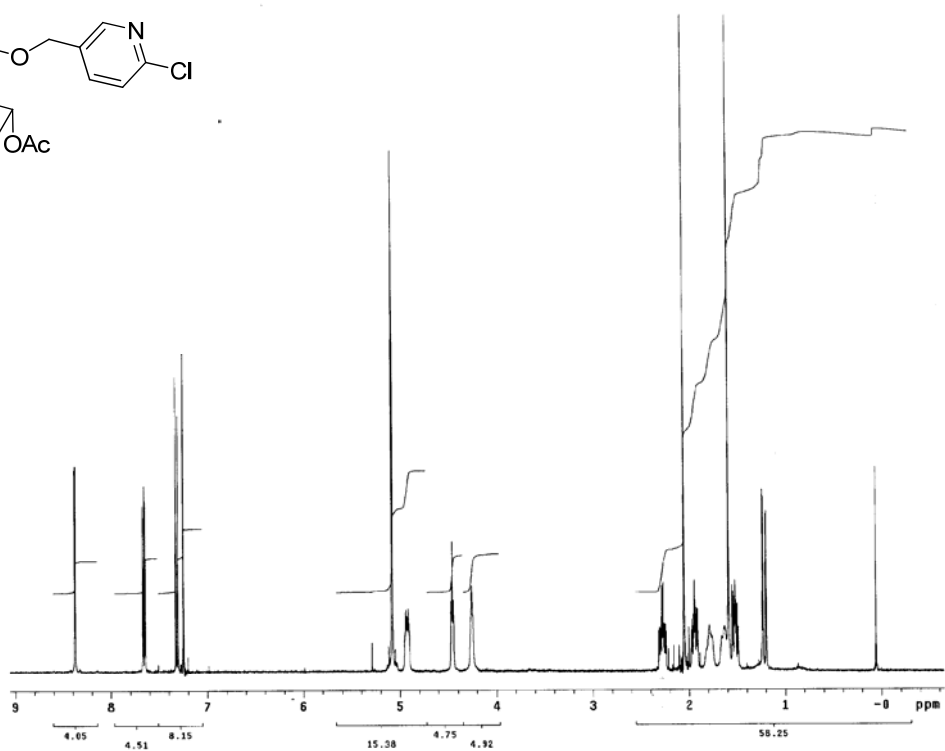
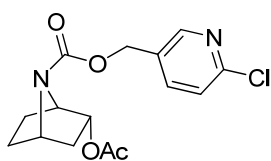
Product **46B**



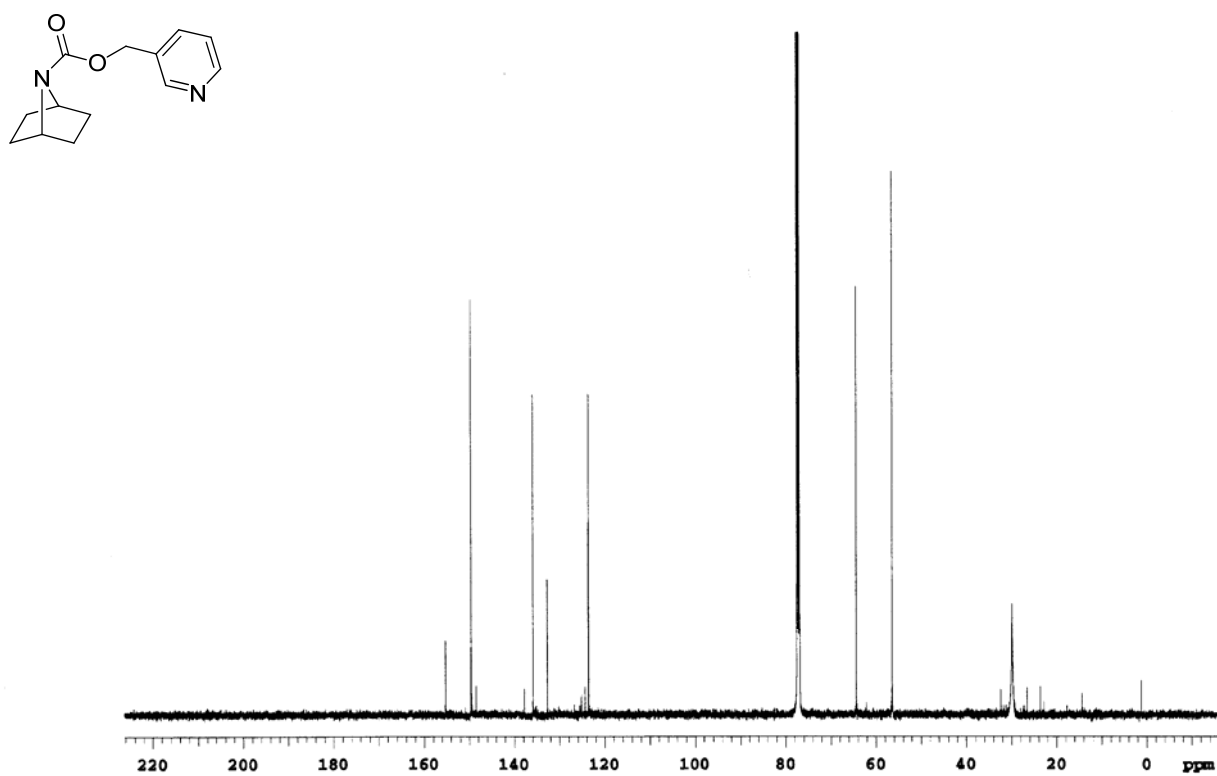
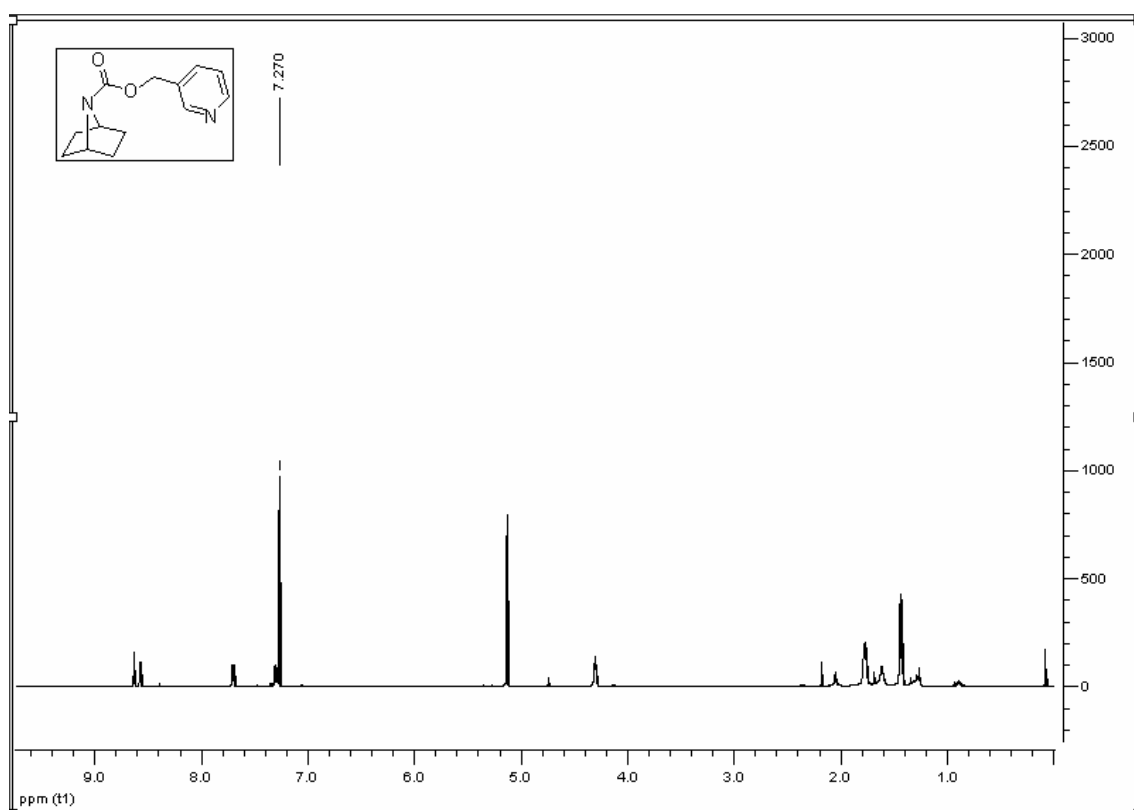
Product **46C**



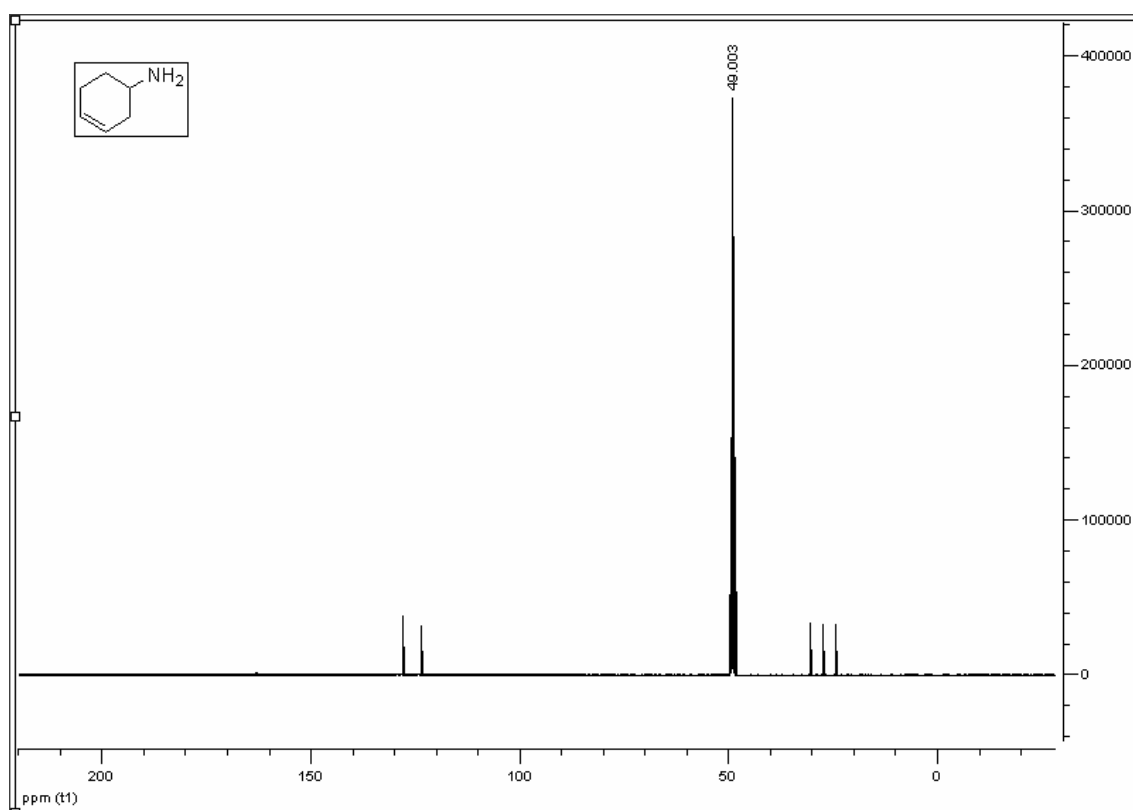
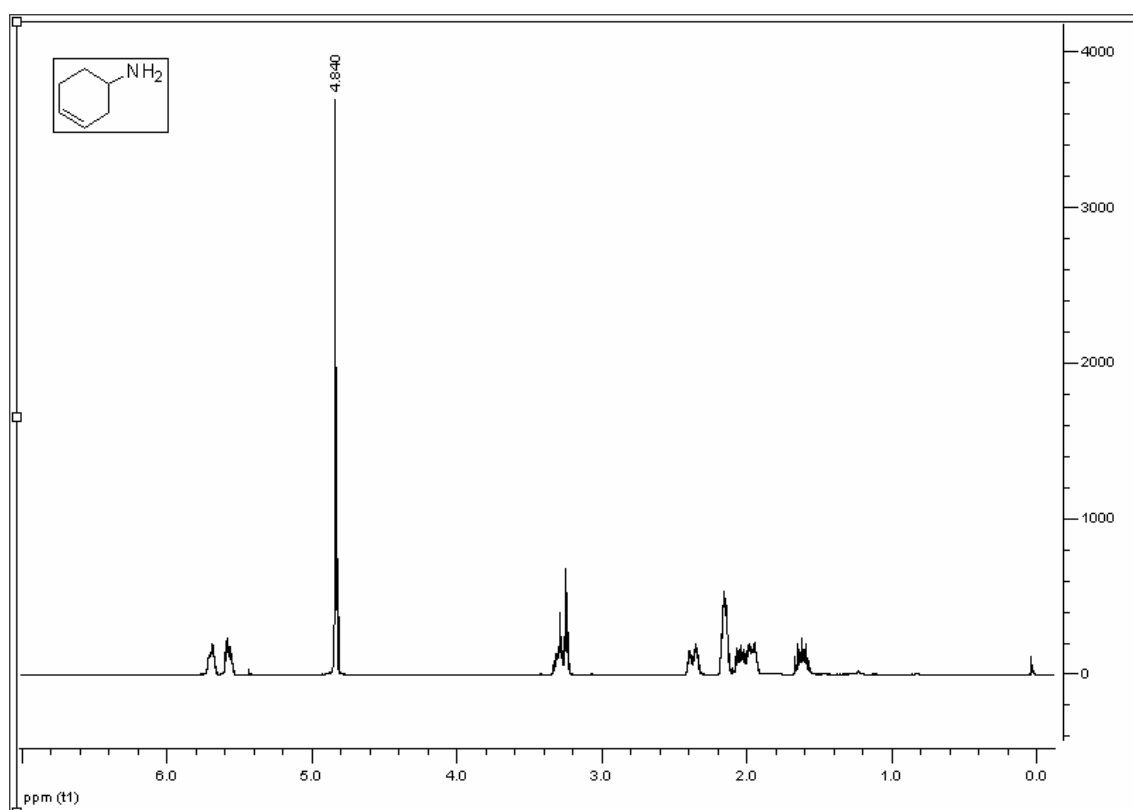
Product **46D**



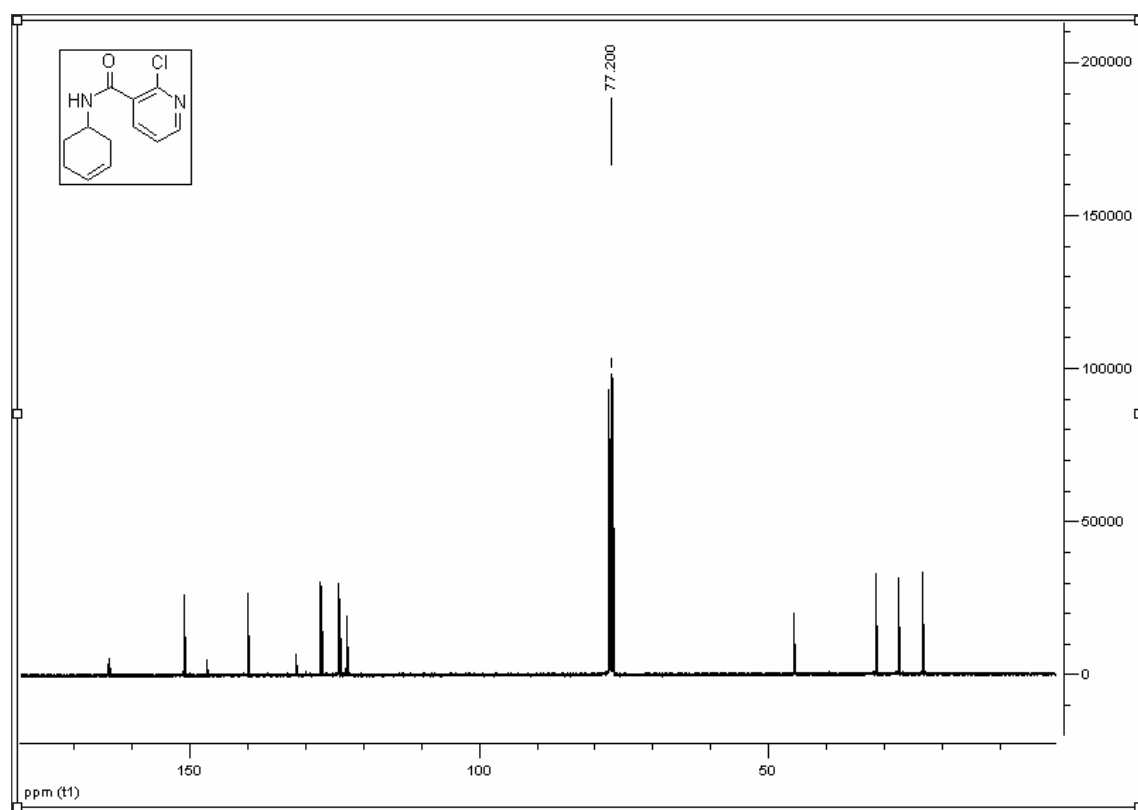
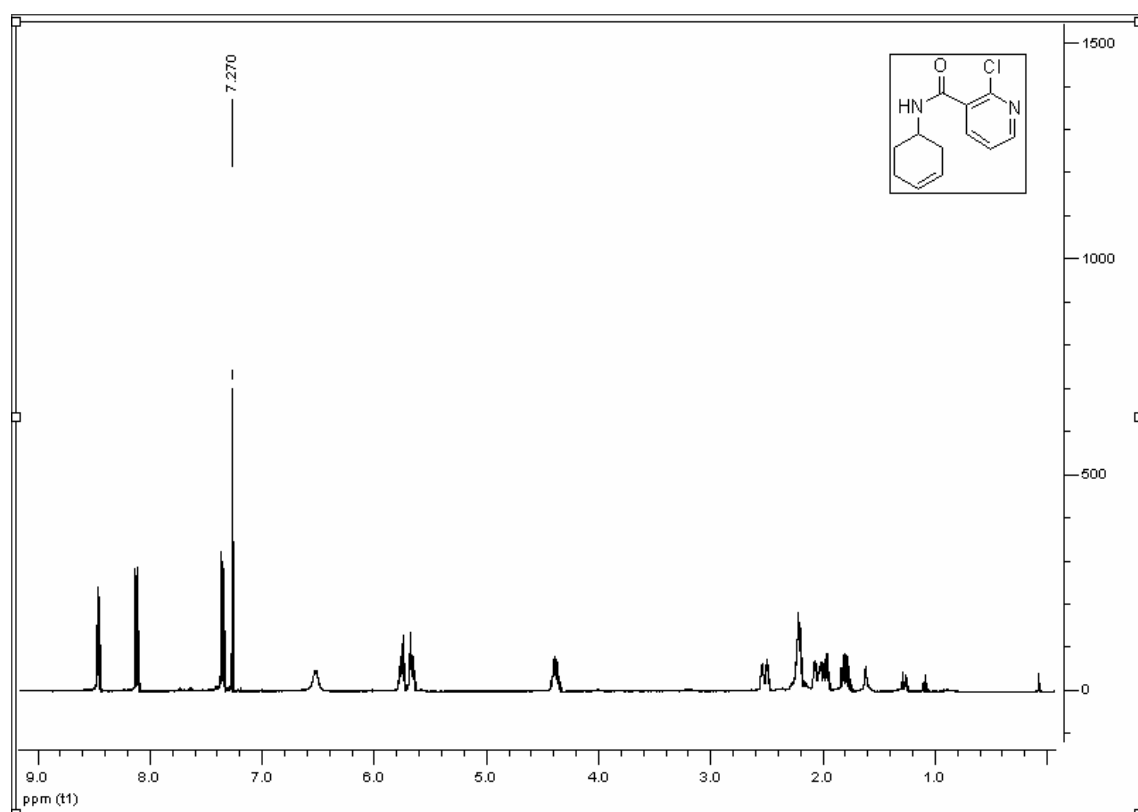
Product **47**



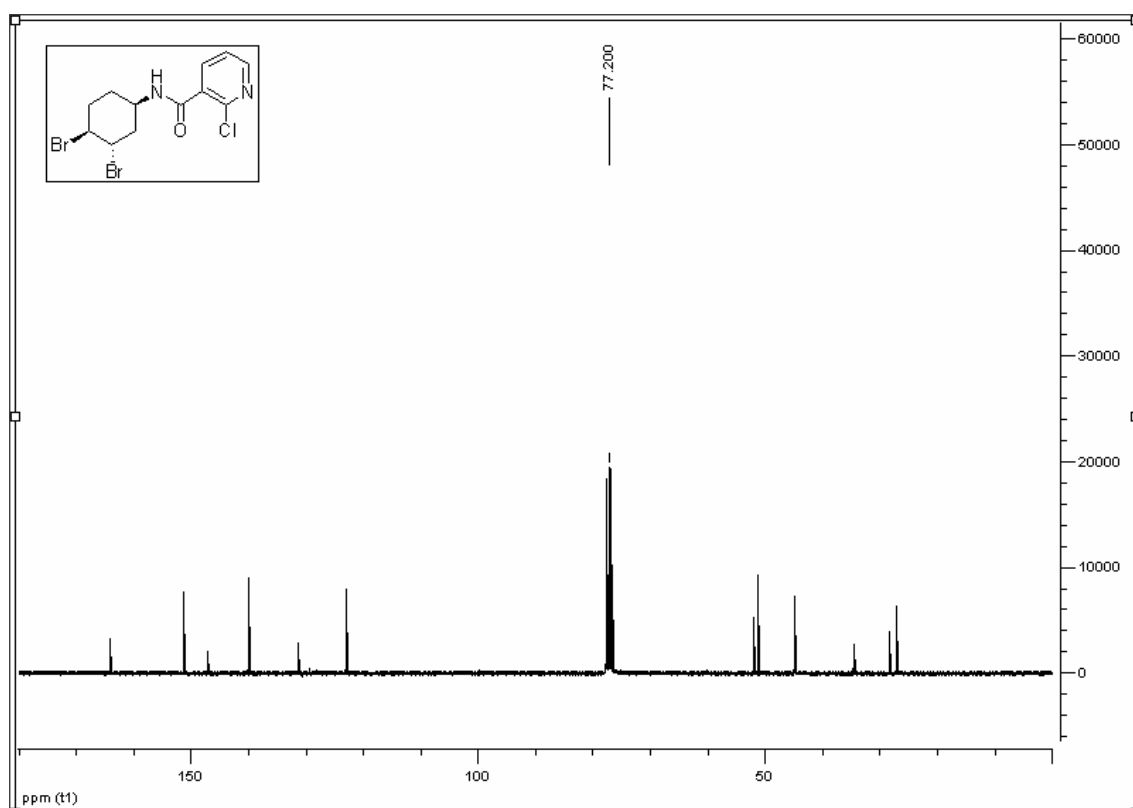
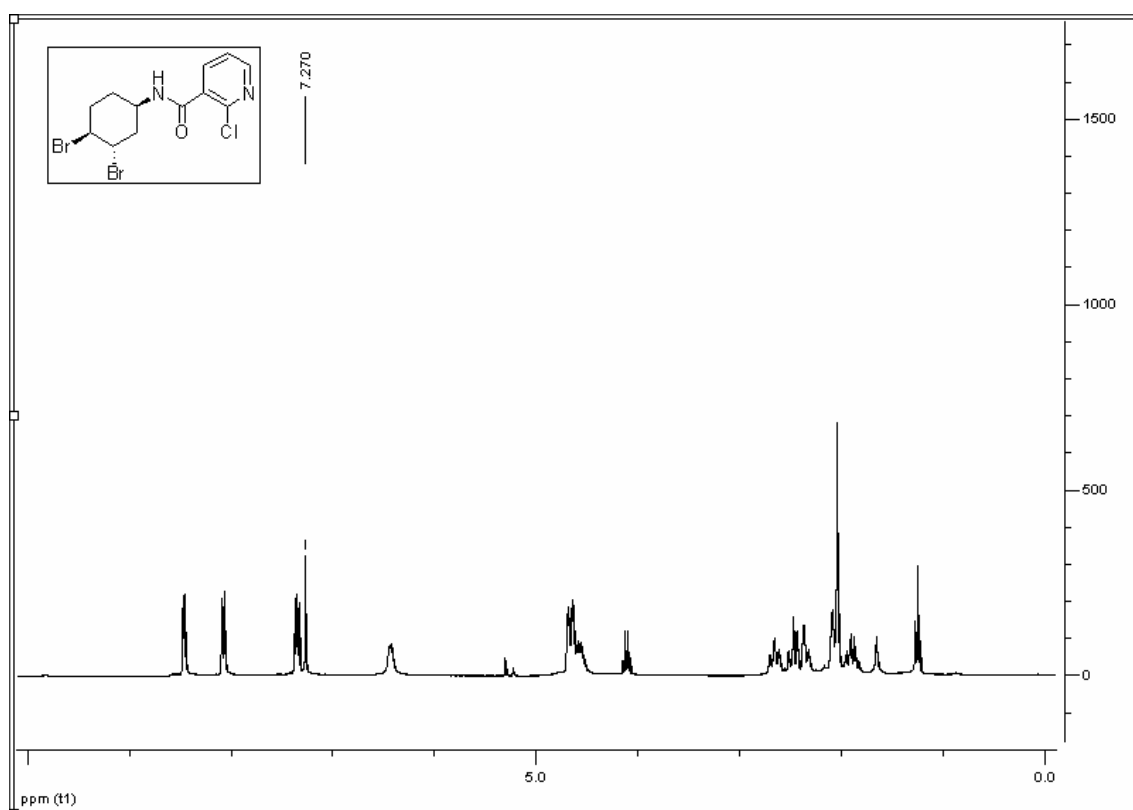
Product 22



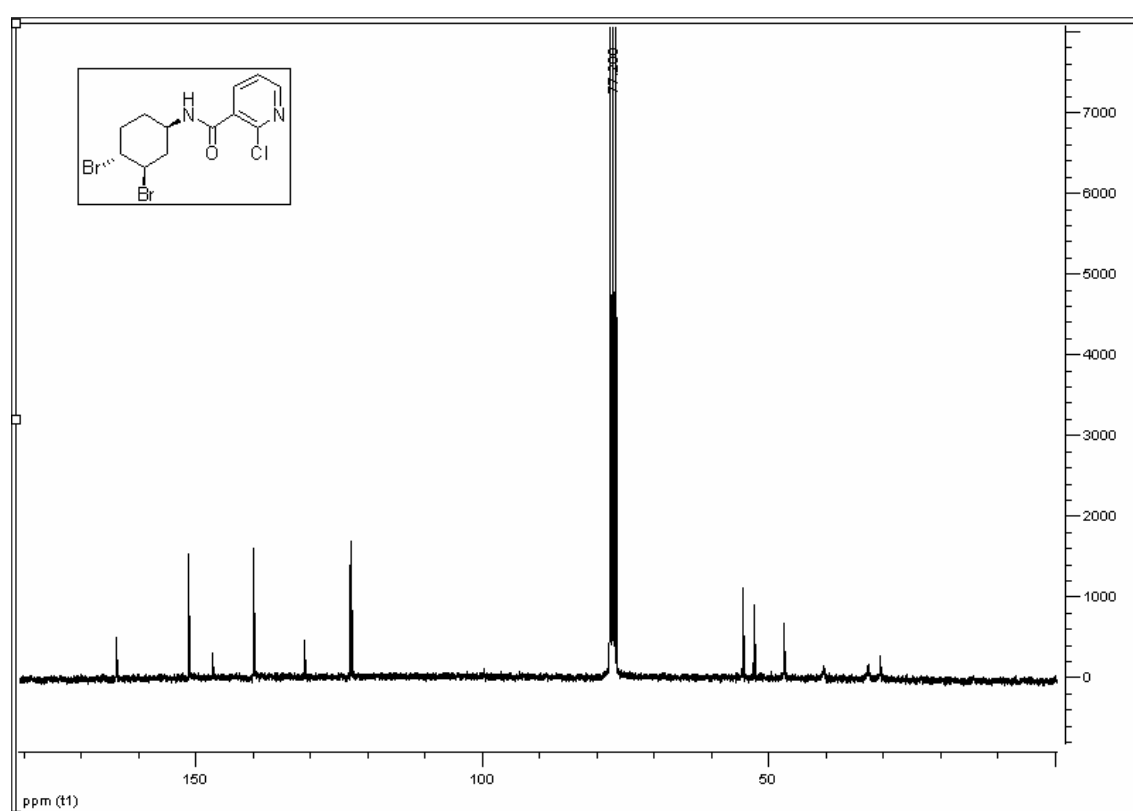
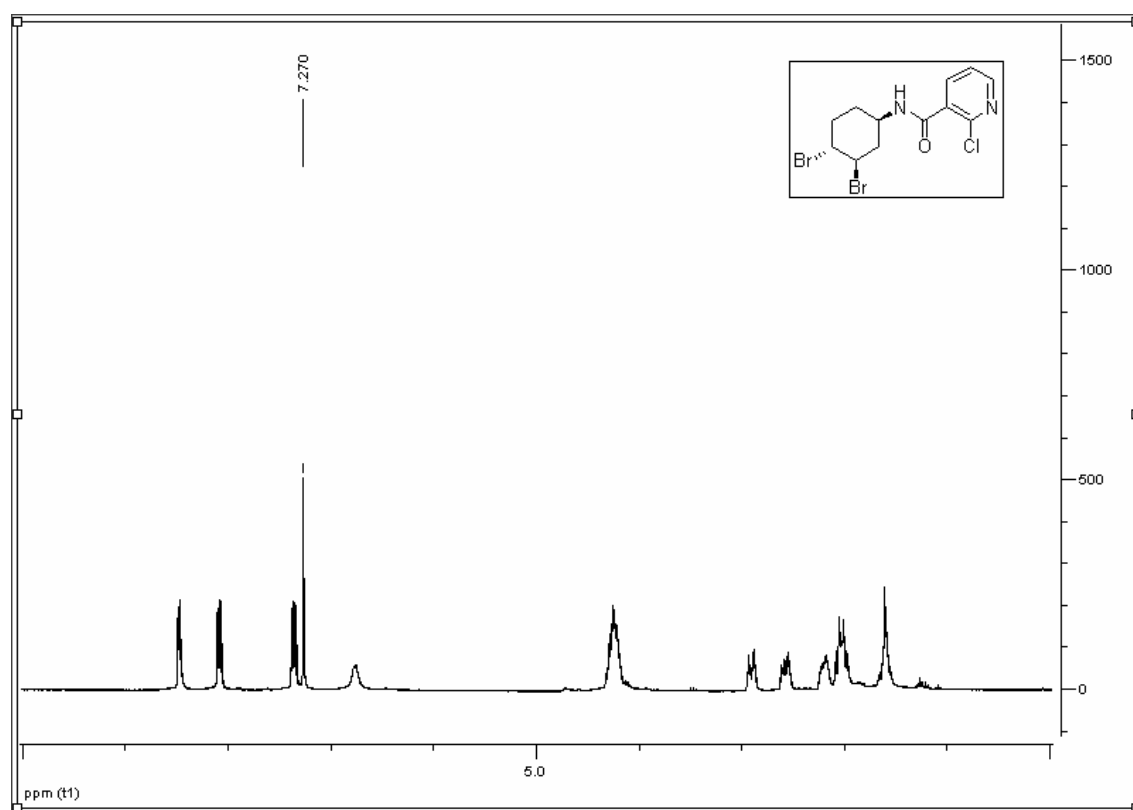
Product **49**



Product **50**

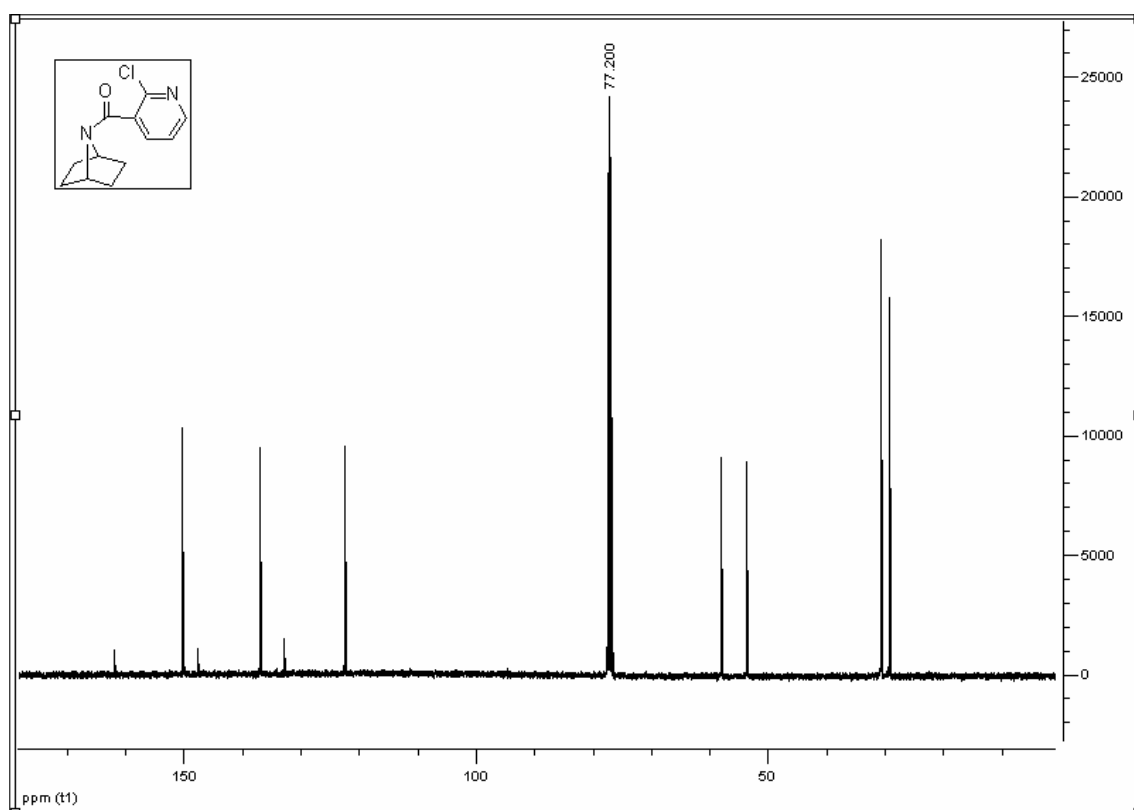
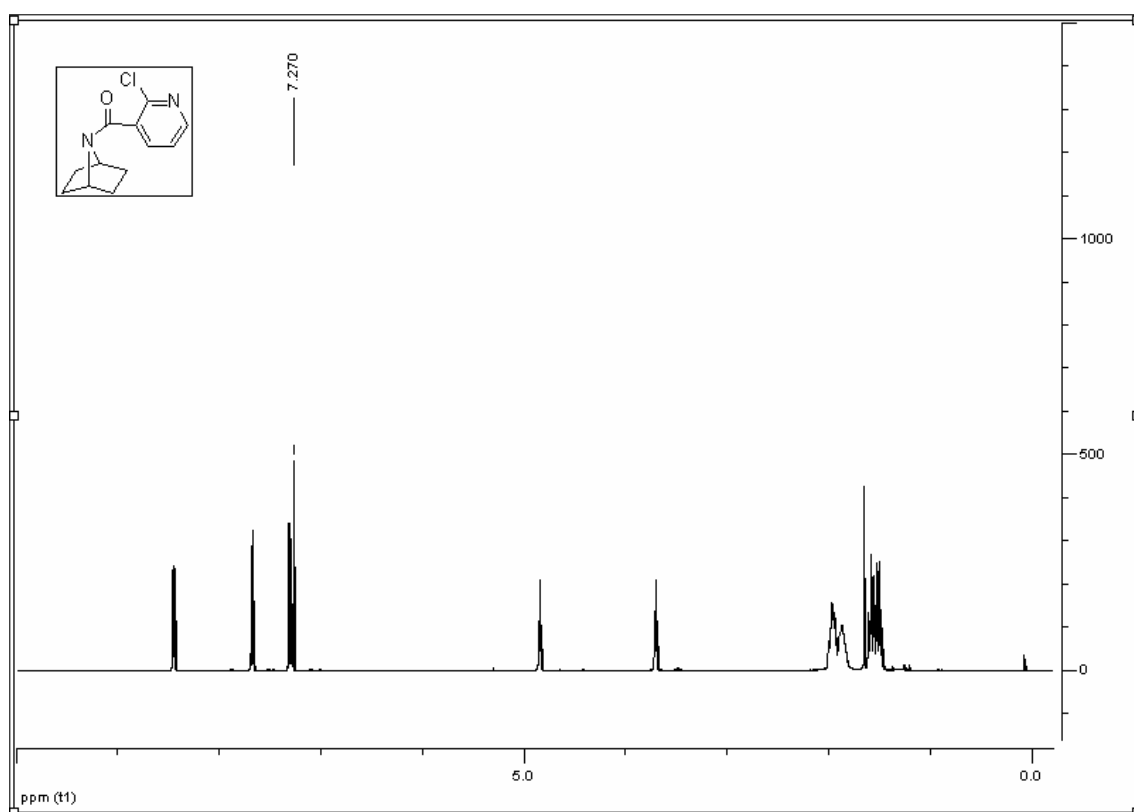


Product **51**

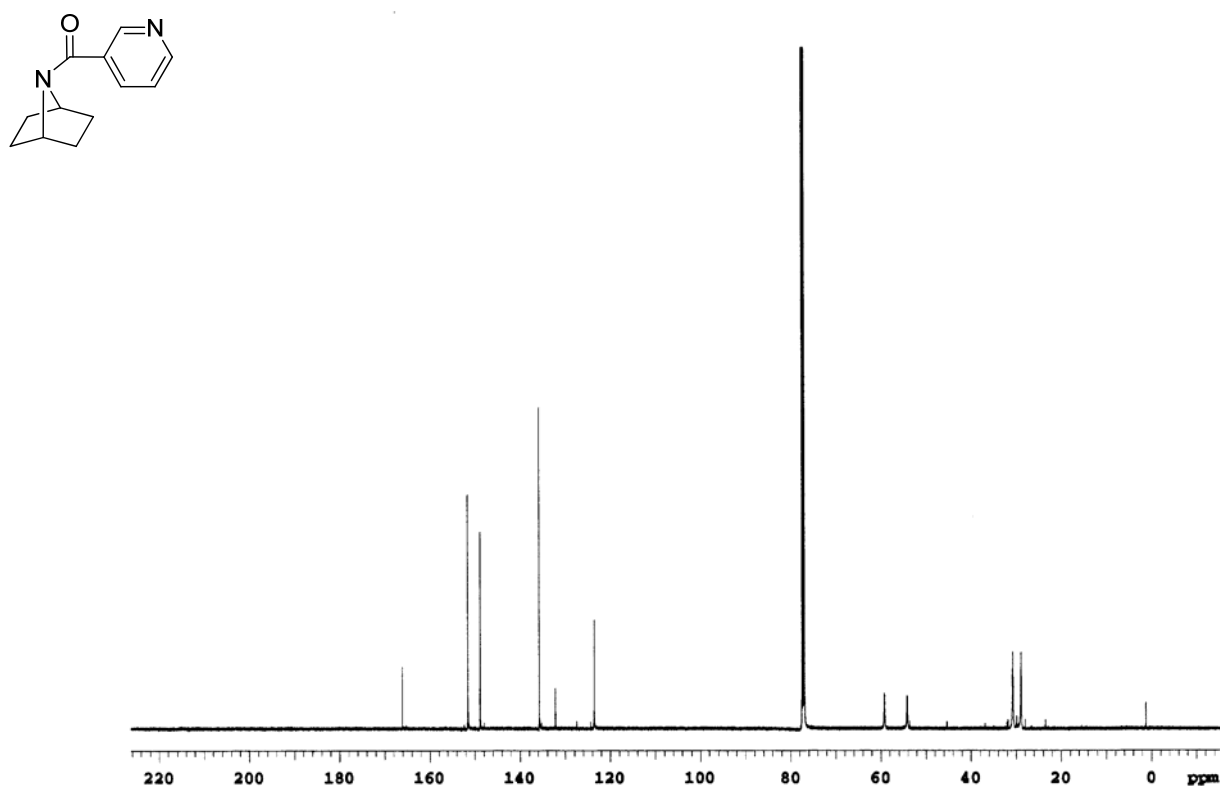
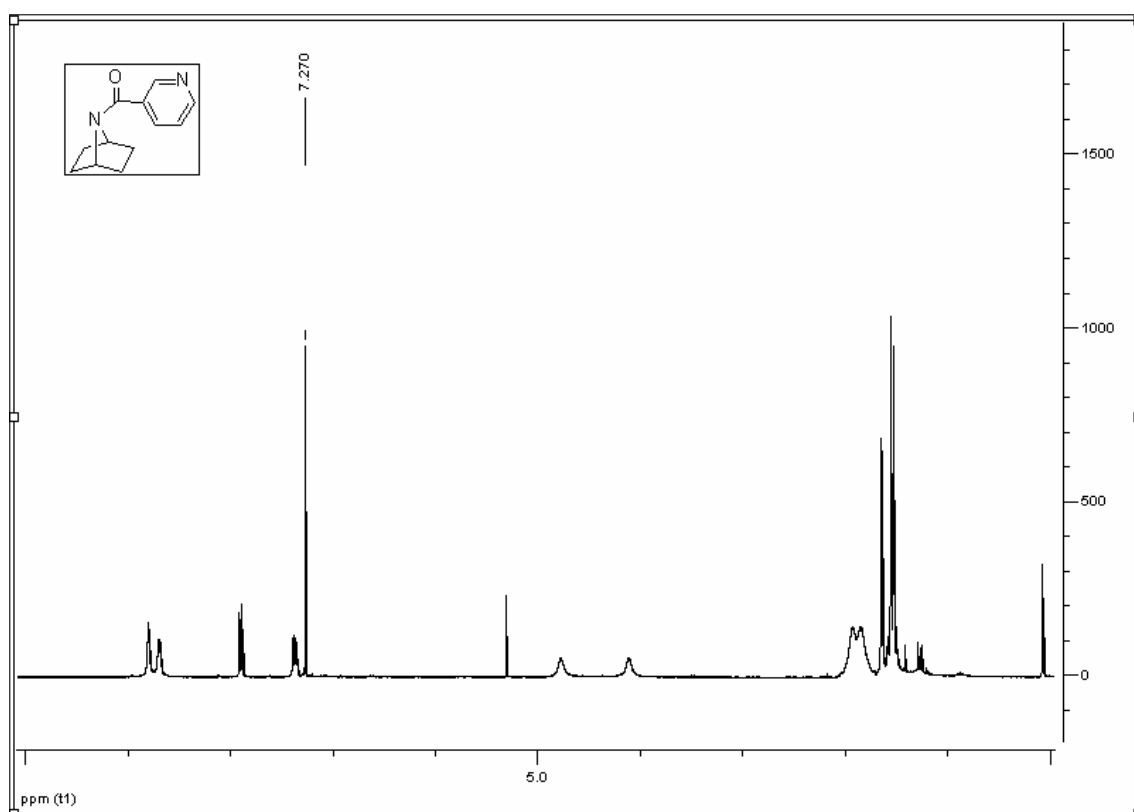




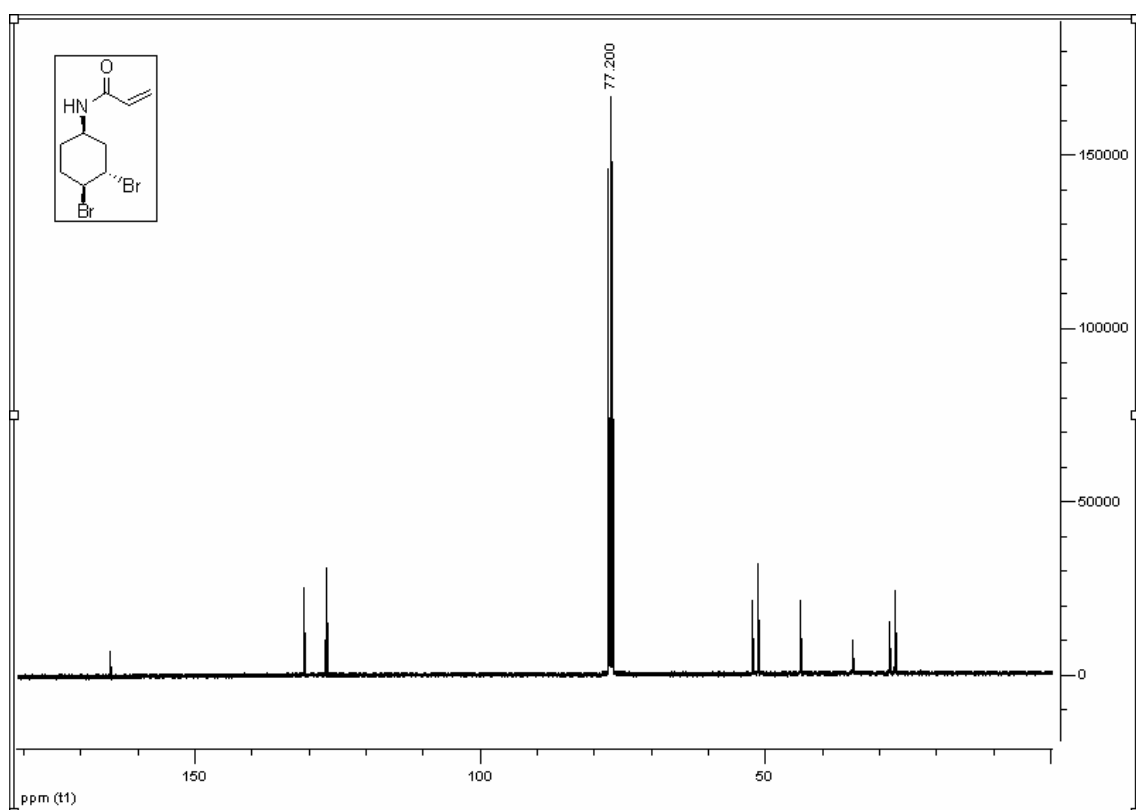
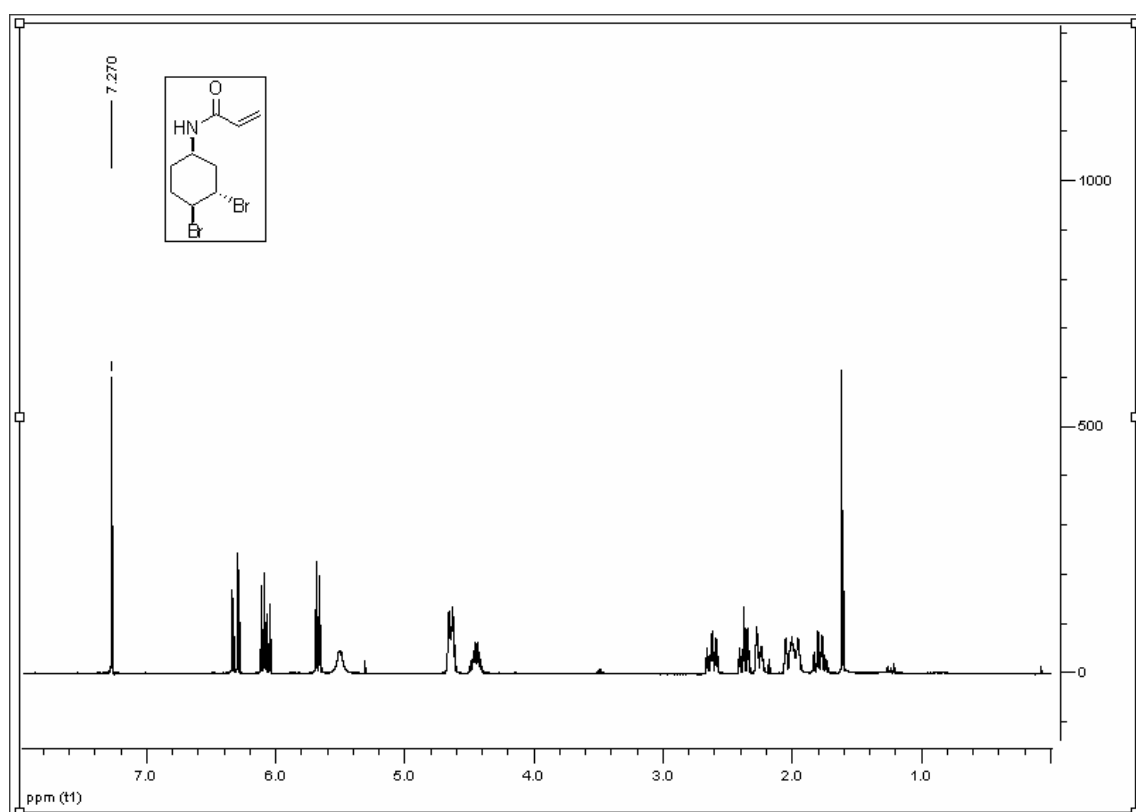
Product **52**



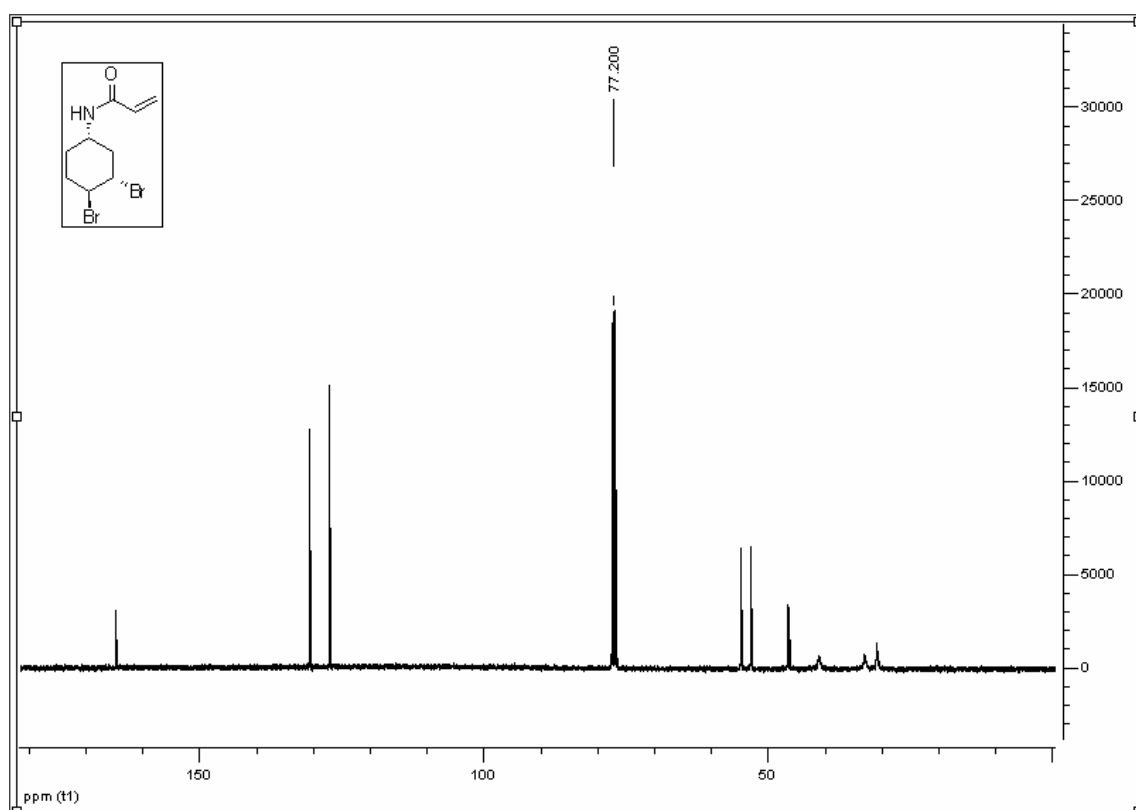
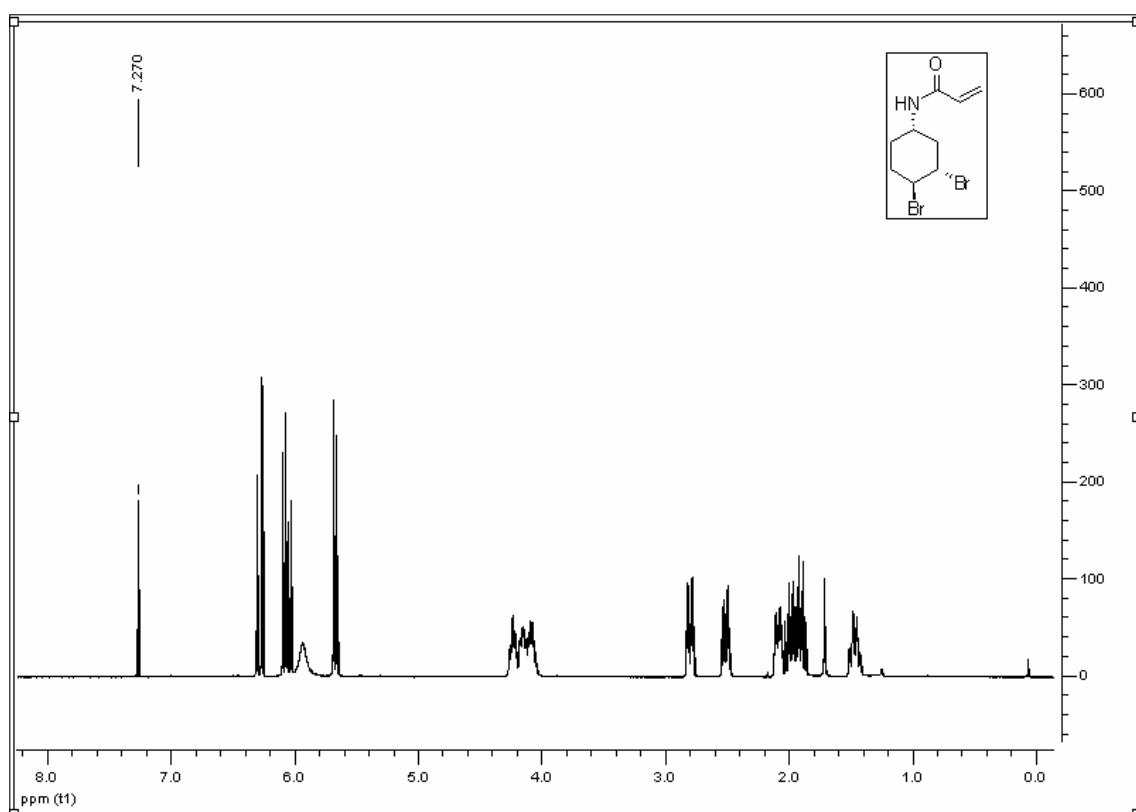
Product **53**



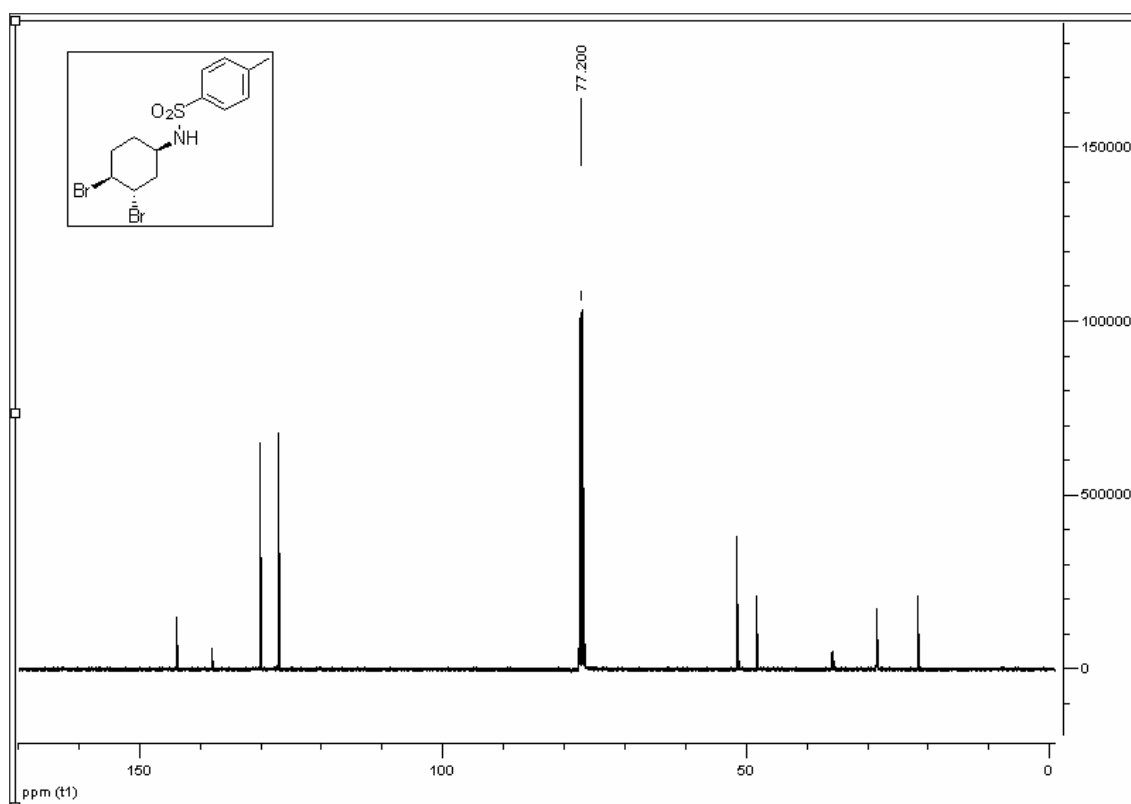
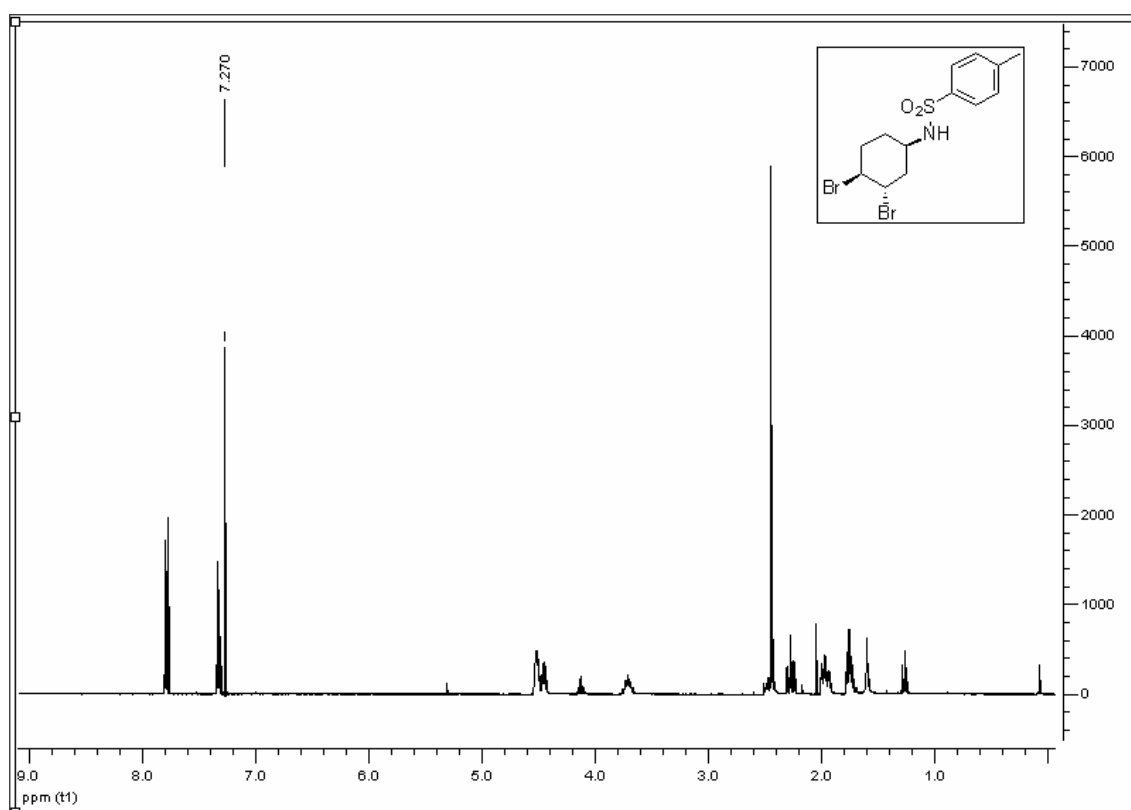
Product **56**



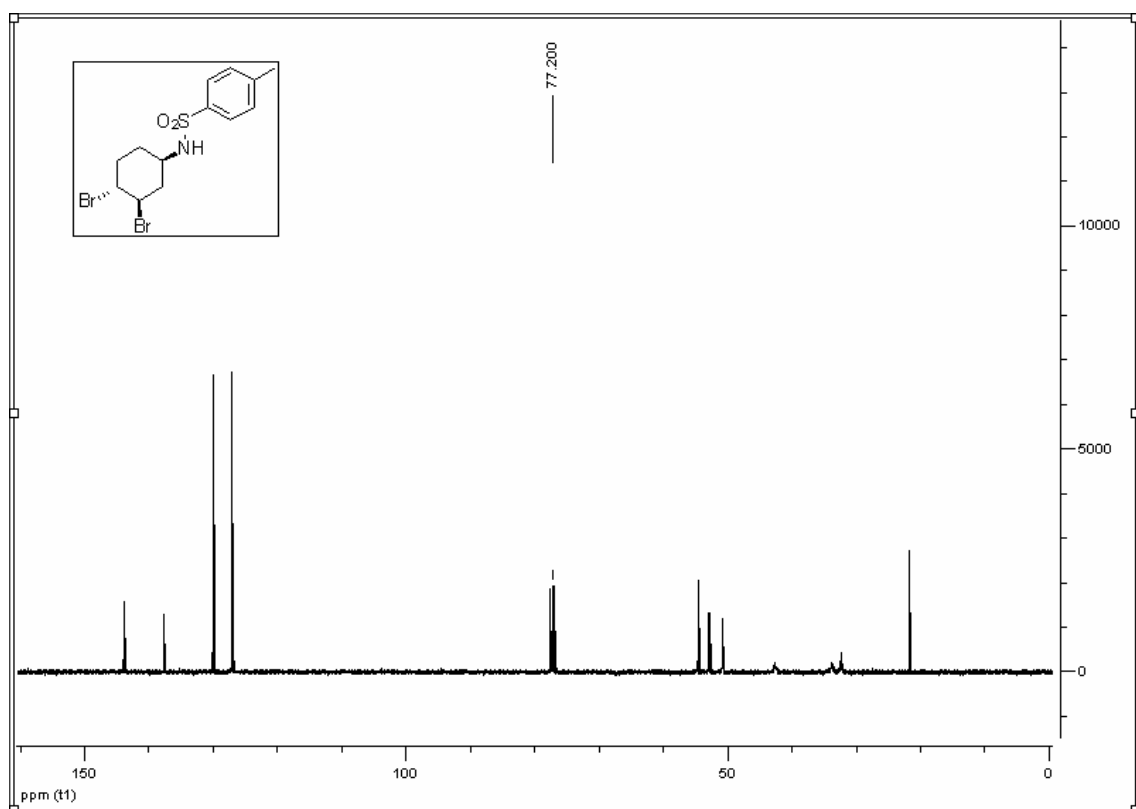
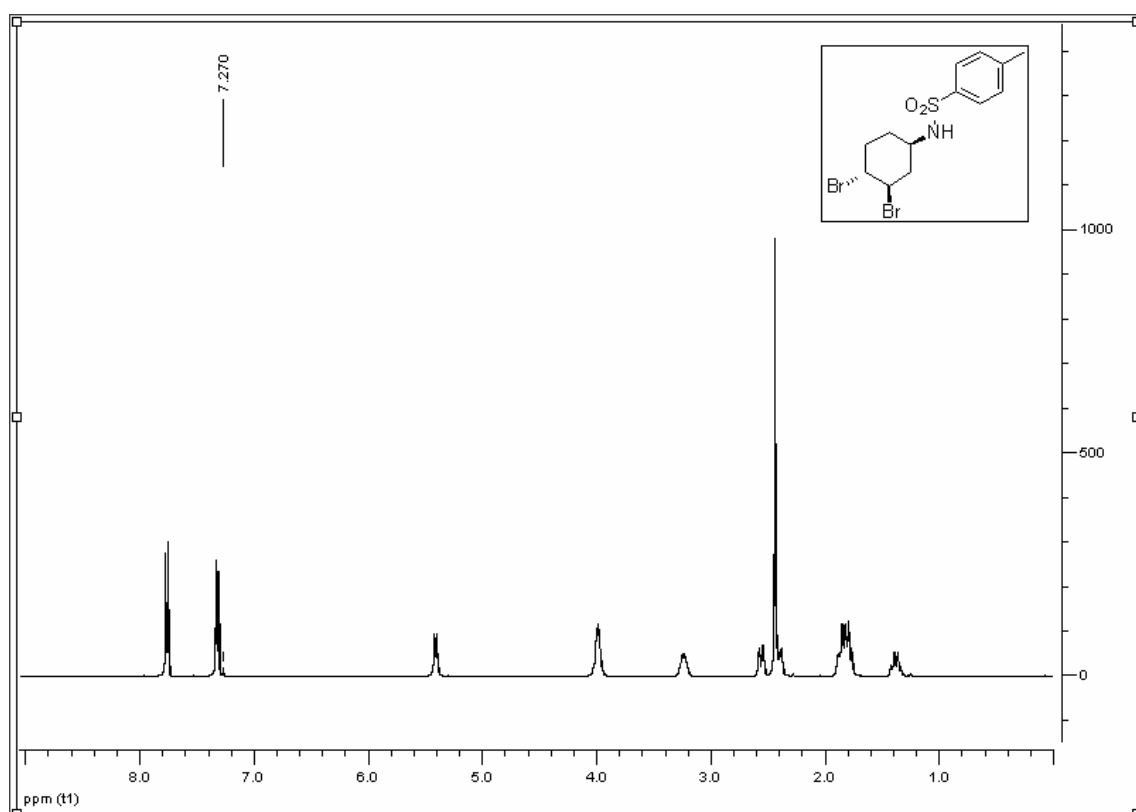
Product **57**



Product **60**



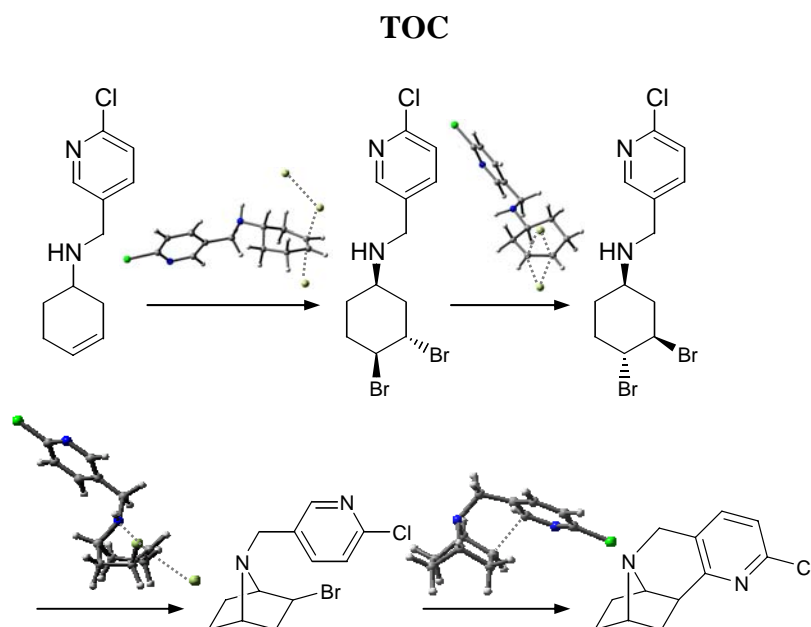
Product **59**



# Mechanistic Analysis of Some Relevant Reactions Towards the Synthesis of 7-Azabicyclo[2.2.1]heptane Derivatives, and Epibatidine Analogues

Elena Soriano,\* Elena Gómez-Sánchez, and José Marco-Contelles\*

Laboratorio de Radicales Libres y Química Computacional (LRL/QC), IQOG (CSIC), C/Juan de la Cierva 3, 28006-Madrid, Spain



**Abstract:** The mechanisms of some relevant reactions in our synthetic sequence leading to epibatidine analogues have been computationally addressed by means of DFT methods. First, we have focused on the bromination of *N*-protected, *N*-(arylmethyl)cyclohex-3-enamines in order to account for the high stereoselectivity found experimentally. Our model suggests a key role of the *N*-protecting group, which may provide anchimeric assistance and promote the  $\text{Br}_2$  ionization, hence favoring the trapping by the  $\text{Br}^\cdot$ , to yield dibromides in a concerted mechanism. Secondly, calculations suggest that base-mediated heterocyclization of these dibromides to afford 7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives may proceed at high temperature also on *trans*-3-*cis*-4-dibromide precursors, unable to undergo a successful direct cyclization, through a stepwise route. It involves a rate-determining configurational isomerization to the suitable *cis*-3-*trans*-4-dibromides, followed by an easy ring-closing. Finally, the formation of conformationally constrained epibatidine analogues by intramolecular free radical processes has been analyzed. The mechanism and the critical effect of the 7-nitrogen protecting group on the outcome of these radical-mediated cyclizations are discussed.

**Key Words:** *N*-Arylmethyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptanes, epibatidine analogues, reaction mechanisms, bromination, intramolecular heterocyclization reaction, intramolecular free radical cyclization, DFT.

---

\*Address for correspondence at the Instituto de Química Orgánica (CSIC):

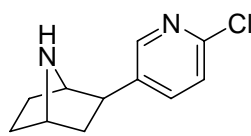
Elena Soriano (email: [esoriano@arrakis.es](mailto:esoriano@arrakis.es))

José Marco-Contelles (e-mail: [jqoc21@iqog.csic.es](mailto:jqoc21@iqog.csic.es)). Tel.: +34 915622900; Fax: +34915644853.

## Introduction

Epibatidine (**1**) (Figure 1), an alkaloid isolated from extracts of the skin of the poisonous frog *Epipedobates tricolor*, is a highly potent agonist at several central nervous system nicotinic acetylcholine receptor (nAChR)<sup>1</sup> and exhibits a potent analgesic activity.<sup>2</sup> Epibatidine has been found to be 200-500 times as potent as morphine, although binding studies with an opioid receptor preparation showed almost 9000 times weaker binding in comparison with [<sup>3</sup>H]-dihydromorphine.<sup>1</sup>

The intriguing biological activity of epibatidine,<sup>3</sup> bearing an unusual 7-azabicyclo[2.2.1]heptane skeleton, and the scarcity of epibatidine in nature, have stimulated the development of novel, efficient, and stereocontrolled synthetic routes of epibatidine and related analogues, aimed at minimizing toxic effects<sup>4</sup> of epibatidine. Thus, in the last years a number of methodologies have been reported for the total synthesis of epibatidine and 7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives,<sup>5a</sup> and for the synthesis and biological evaluation of epibatidine analogues,<sup>5b</sup> either heterocyclic<sup>6</sup> or conformationally constrained.<sup>7</sup>



Epibatidine (**1**)

Figure 1

In an effort to explore the structure-activity relationships of epibatidine and the role of the 7-azabicyclo[2.2.1]-heptane ring system, the synthesis and biological evaluation of a series of novel *N*-arylalkyl- and *N*-aryl-7-azabicyclo[2.2.1]heptanes were reported by Trudell and co-workers.<sup>8</sup> In the *N*-arylalkyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane family, two new nAChR agonists (**2** and **3**; Figure 2) were identified. On the contrary, compounds belonging to the *N*-aryl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane family showed low binding affinities, probably due to the reduced basicity of the bridging nitrogen atom of the 7-azabicyclo[2.2.1]heptane moiety.<sup>8</sup> The



synthesis of *N*-arylalkyl and *N*-aryl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives has been performed by *N*-alkylation of the unsubstituted 7-azabicyclo[2.2.1]heptane with arylalkyl halides,<sup>8</sup> and by palladium-bisimidazol-2-ylidene complex catalyzed aminations on halogenated heteroaryl derivatives, respectively.<sup>9</sup>

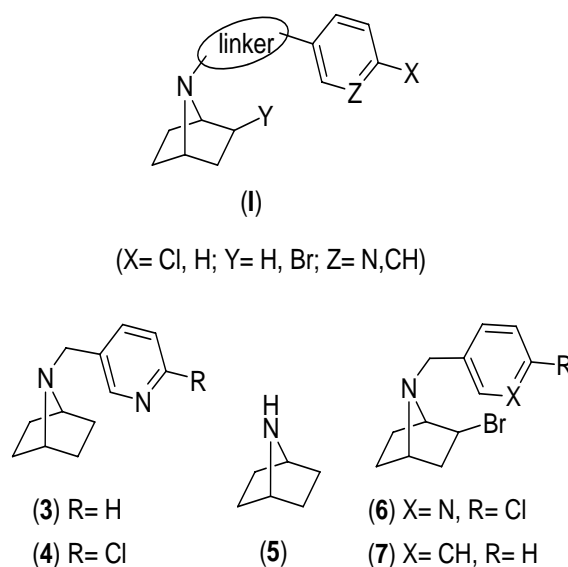
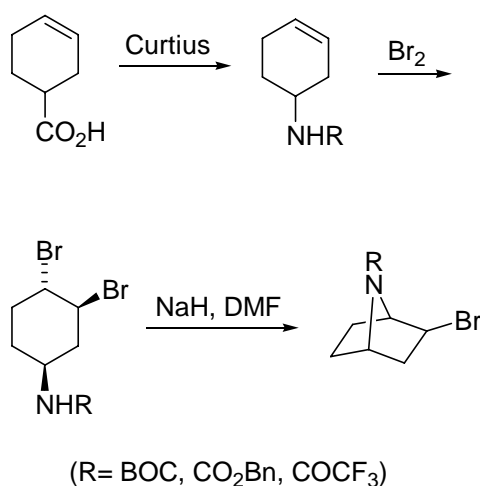


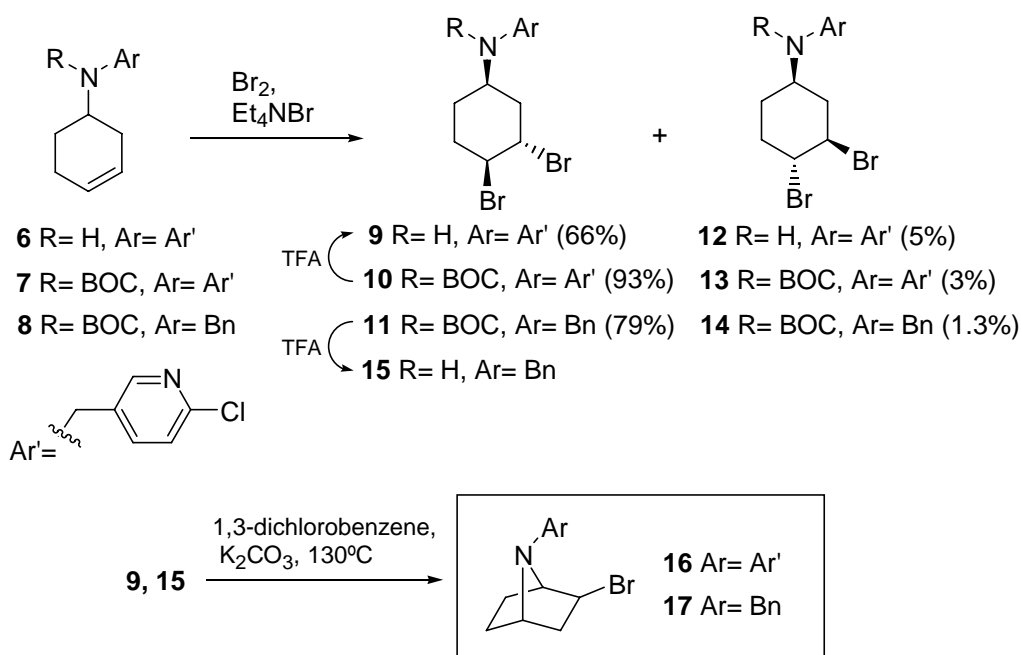
Figure 1. Structure of the target molecules (I), the reference products (3, 4, 6, 7), and precursor (5).

In this context, we have recently described the synthesis of diversely functionalized 7-substituted *exo*-2-bromo-7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives<sup>10a,b</sup> (Scheme 1) by means of a potent and simple methodology that has proven very useful for the synthesis of heterocyclic analogues.<sup>11</sup> This approach is based on a four-step, simple synthetic sequence, starting from readily available cyclohex-3-enecarboxylic acid, Curtius reaction, stereoselective bromination leading to major 7-*t*-butyl (benzyl) 7-(*cis*-3,*trans*-4-dibromocyclohex-1-yl)carbamates (or 2,2,2-trifluoroacetamides), followed by NaH-mediated intramolecular cyclization (Scheme 1).<sup>10a,b</sup>



Scheme 1

The promising results prompted us to apply this approach to the synthesis of epibatidine analogues of type **I** such as **3-5** (Figure 2). Thus, we have followed a similar synthetic sequence based on the bromination of *N*-protected, *N*-(arylmethyl)cyclohex-3-enamines, followed by deprotection and base-mediated cyclization. Remarkably, the results have shown<sup>12</sup> a highly stereoselective bromination of precursors **6-8**, leading to major *trans*-3-*cis*-4-dibromides **9-11**. The ensuing mild base-mediated heterocyclization (on compound **9**), or the two-step Boc-deprotection (on compounds **10**, **11**), plus base promoted cyclization afforded the *exo*-2-bromo-7-azabicyclo[2.2.1]heptanes **16** and **17** in good yield, *via* intermediates *trans*-3-*cis*-4-dibromides **9** and **15** (Scheme 2).<sup>12</sup>



Scheme 2

On the other hand, the synthesis of conformationally constrained epibatidine analogues has been reported by intramolecular reductive Heck reaction,<sup>7a,6b</sup> intramolecular  $S_N2$  reactions,<sup>7b</sup> and by intramolecular 5-*exo* or 6-*endo* free radical cyclizations from suitable 7-azanorbornene precursors.<sup>7c</sup>

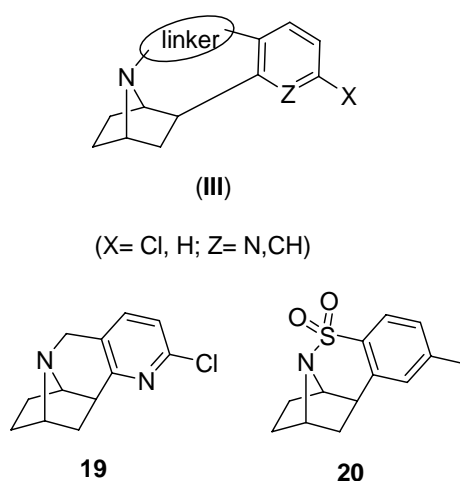
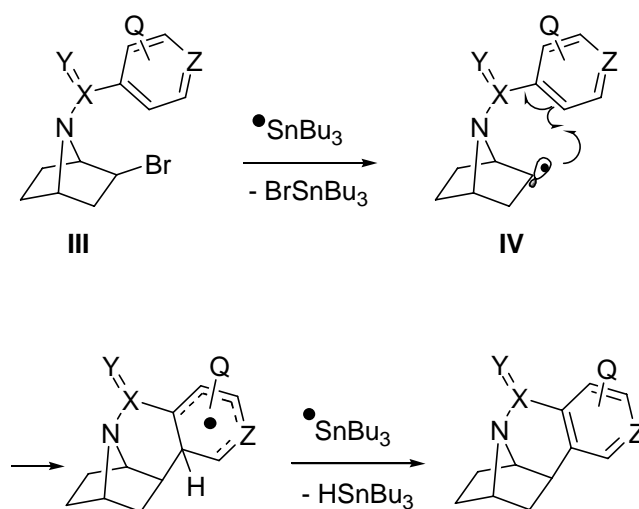


Figure 3. Conformationally constrained epibatidine analogues (III) and target molecules (19, 20).

Precursors **16** and **17** (Scheme 2) are conveniently functionalized to undergo an intramolecular cyclization leading to conformationally constrained epibatidine analogues **II**

such as **18** and **19** (Figure 3). In fact, we have observed the formation of compound **18** (31%) in the tributyltin hydride mediated reduction of compound **16** giving debrominated compound as a minor product (3%).<sup>12</sup> These findings led us to consider a general approach for the synthesis of conformationally constrained epibatidine analogues based on the intramolecular free radical cyclization of species **IV** readily available from precursors **III** as they bear suitable radical acceptors at C7 and good leaving groups at C2 (Scheme 3).



Scheme 3

Taking into account these precedents, we decided to synthesize and submit to cyclization radical precursors **20-24** (Figure 4). Unfortunately, successful results have only been observed from precursors **23** and **24** to give epibatidine analogues **18** and **19** (Figure 3), respectively.<sup>12</sup>

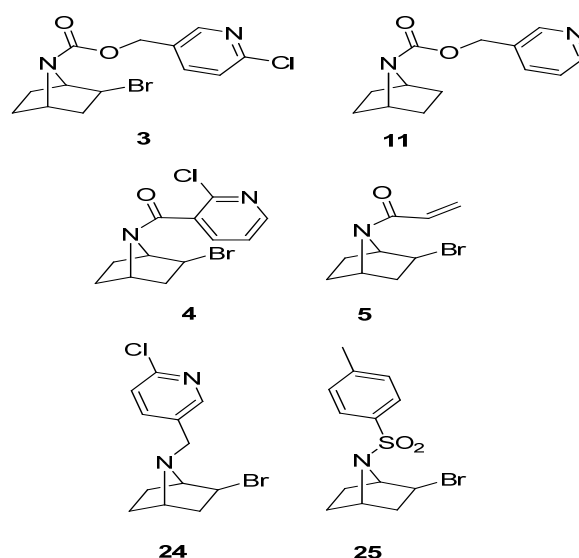


Figure 2

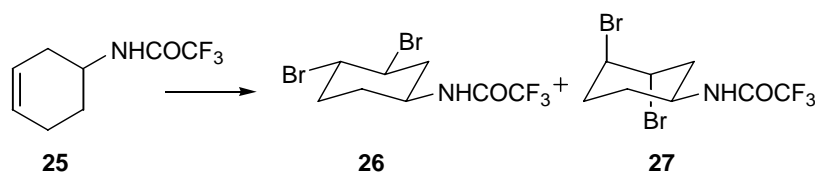
In this paper, a DFT-based analysis aimed at accounting for these experimental observations is described. To this end, we have first examined the mechanism of the bromination reaction. The results are used to discuss the factors that modulate the observed stereochemical outcome favouring the formation of major 1,4-*cis*-dibromides (Scheme 2). Next, a study on the mechanism of the base-mediated heterocyclization of 1,4-*cis*-dibromides is presented. The third section of this manuscript is focused on the intramolecular radical cyclization leading to conformationally constrained epibatidine analogues and the role of the linker length and flexibility, and the aromatic ring. The results should help us in the selection of future precursors for a successful cyclization to the desired target molecules.

## Results and Discussion

### 1. Computational analysis for the mechanism of the bromination reactions (6 to 9, 7 to 10, and 8 to 11).

We have established that major 1,4-*cis*-dibromides (**9-11**, Scheme 2) are obtained in the bromination reactions of the corresponding cyclohex-3-enamine derivatives **6-8**, by using Br<sub>2</sub>/Et<sub>4</sub>NBr as brominating system.<sup>12</sup> Under the same experimental conditions, related precursors substituted with a phenyl or aryl group at C2, give different stereochemical outcome depending on the *N*-group, providing major 1,4-*cis*<sup>13</sup> and 1,4-*trans*-dibromides,<sup>14</sup> from amine and amide precursors, respectively. The reaction of *N*-methylcyclohex-3-enamine with chlorine gives a 1:1 mixture of the two *trans*-3,4-dichlorides,<sup>10c</sup> and the bromination of a Boc-carbamate (-NHBoc) or trifluoroacetamide (-NHCOCF<sub>3</sub>) affords major 1,4-*trans*-dibromides.<sup>10b,d</sup>

According to these results, the stereoselectivity of the bromination appears to be dependent on the nature of the *N*-protecting group: 1,4-*trans*-dibromides are predominantly formed from amide and carbamate precursors [-NHCO(O)], while 1,4-*cis*-dibromides result from other precursors, bearing bulky *N*-protecting groups (benzyl arylmethyl), and lacking acidic proton. As proposed by Vasella and Kapferer,<sup>10d</sup> this stereoselectivity points to a key role of the -NHR moiety, which may act as hydrogen-bond donor and promote the nucleophilic attack by anchimeric assistance. On other hand, the same authors have shown different stereochemical outcome on bromination of *N*-acylated cyclohexenamines<sup>10d</sup> depending on the brominating agent (Scheme 4).



entry	reagent	solvent	temperature	<b>26/27</b>
1	Br <sub>2</sub> /Et <sub>4</sub> NBr	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C	85 : 15
2	Br <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C	23 : 77

Scheme 4

These observations suggest a different reaction mechanism for the bromination by  $\text{Br}_2/\text{Et}_4\text{NBr}$  system ( $\text{Br}_3^-$ ) and by  $\text{Br}_2$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , in agreement with the available kinetic studies, which have suggested that the former reaction proceeds through a concerted pathway and the latter through a stepwise mechanism.<sup>15</sup> Thus, it has been postulated for brominations with  $\text{Br}_2$  that the rate-limiting ionisation of a 2:1  $\pi$ -complex between  $\text{Br}_2$  and the alkene leads to an epibromonium tribromide ion pair, which rapidly collapses to the dibromide and  $\text{Br}_2$ . Conversely, bromination with the  $\text{Br}_2/\text{Et}_4\text{NBr}$  system, or tribromides, takes place by a rate-limiting nucleophilic attack of  $\text{Br}^-$  on a 1:1  $\pi$ -complex between  $\text{Br}_2$  and the alkene group driving to the dibromide product without proceeding through an intermediate.<sup>16</sup>

Under  $\text{Br}_2/\text{Et}_4\text{NBr}$  conditions, the anchimeric assistance proposed by Vasella between the brominating agent and the -NHR moiety can be envisioned to proceed by different modes:<sup>10d</sup> (i) through the formation of H-bond with the nucleophilic  $\text{Br}^-$ ;<sup>17</sup> (ii) H-bond with the  $\text{Br}_3^-$  formed;<sup>18</sup> (iii) H-bond with the leaving  $\text{Br}^-$ .<sup>16,19</sup> These hypotheses have been explored by computational methods in order to formulate a consistent reaction mechanism.

In addition, it should be expected that the effective formation of an H-bond, which depends on the  $\text{pK}_a$  value, would induce an efficient bromination reaction. Hence, the estimation of theoretical descriptors related with the  $\text{pK}_a$  should provide insights into the strength of the H-bond, and thus, into the anchimeric assistance capability. Among others, the NPA charge has been shown to be an effective descriptor for the determination of  $\text{pK}_a$ .<sup>20</sup> The more positive the NPA charge on the proton atom, the more acid (i.e., lower  $\text{pK}_a$ ) the compound is, and as a result, the higher the tendency to bind one of the above-mentioned Br-species and promote the reaction. To cover a wide  $\text{pK}_a$  range, we have also considered structures **28**,<sup>10a,b</sup> **29**,<sup>12</sup> and **30**<sup>12</sup> (Figure 5), besides **6-8**.

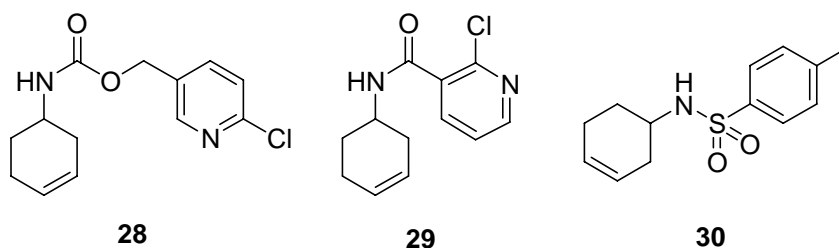


Figure 5

Initially, we have analyzed the three plausible modes of assistance by H-bonding for the amine **6** and sulfonamide **30**, which should exhibit a rather different  $pK_a$  value. The calculations have shown that the H-bond inhibits the bromination when it engages the nucleophilic  $\text{Br}^-$  [mode i)]; this is not an unexpected result since the Br-H electrostatic interaction stabilizes the bromide as anionic entity, consequently interfering the nucleophilic addition. Similarly, the calculations have shown that the H-bond with  $\text{Br}_3^-$  [mode (ii)] promotes the  $\text{Br}_2$  release, which then forms a stable  $\pi$ -complex with the alkene, rather than adding to the unsaturated moiety. Regarding both situations (i) and (ii) all our efforts to locate the pertinent transition structure, with or without explicit consideration of  $\text{NEt}_4^+$  group, were unsuccessful, and instead  $\pi$ -complexes were found.

On the contrary, we have effectively located an H-bonded transition structure driving concertedly to the dibromide product following mode iii). The ionization of the initially formed 1:1 alkene- $\text{Br}_2$   $\pi$ -complex to a bromocarbenium bromide ion pair by formation of an H-bond with the leaving  $\text{Br}^-$ , assists an easier Br-Br bond breaking, which indeed promotes the rate-limiting  $\text{Br}^-$  backside nucleophilic attack on the  $\pi$ -complex (Figure 6).<sup>16</sup> The possibility that  $\text{Br}_3^-$  acts as an electrophile yielding a bromonium ion plus  $2\text{Br}^-$  has been also excluded<sup>21</sup> in favor of a nucleophilic role of  $\text{Br}^-$  on the olefin- $\text{Br}_2$   $\pi$ -complex, on the basis of kinetic isotope effects.



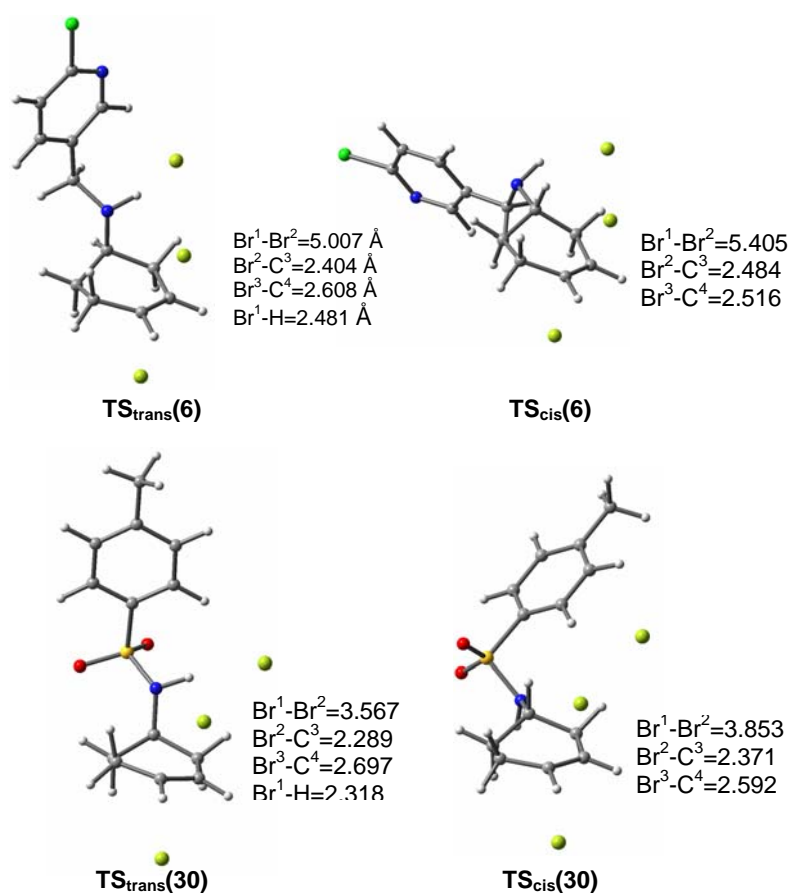


Figure 6. Comparison between the transition structures for the formation of the 1,4-*trans* (left) and 1,4-*cis* (right) dibromide products for two precursors bearing a proton with different acid/base properties. Some structural parameters are shown: Br<sup>1</sup> and Br<sup>2</sup> refer to bromide and bromocarbenium Br, whereas Br<sup>3</sup> defines the nucleophilic moiety.

According to the proposed model, the stereoselectivity can be rationalized as depicted in Scheme 5. For precursors lacking acidic proton, such as compounds **7** or **8**, the reaction would likely take place through diaxial bromination of the preferred pseudoequatorial conformer, lower in energy than the pseudoaxial conformer due to the steric hindrance, to yield preferentially the 1,4-*cis* dibromides according to the Fürst-Plattner rule. On the other hand, the presence of an -NHR fragment favors the pseudoaxial disposition by H-bond formation with Br<sub>2</sub> in the  $\pi$ -complex, which induces the Br<sub>2</sub> ionization. This complex would then be trapped by the nucleophilic Br<sup>-</sup>, leading to the 1,4-*trans* dibromide.

**TS<sub>trans</sub>(30)** shows a stronger H-bond (i.e., shorter bond) than **TS<sub>trans</sub>(6)** (2.318 vs 2.481 Å) hence inducing a higher ionization of the Br<sup>1</sup>-Br<sup>2</sup> bond, and the transition state is reached at a shorter Br<sup>1</sup>-Br<sup>2</sup> bond length (3.567 vs 5.007 Å). The bromonium character is therefore achieved earlier for sulfonamide **30** than for amine **6**, promoting the backside nucleophilic attack, as suggests the larger asynchronicity of the Br-C forming bonds for **30**.

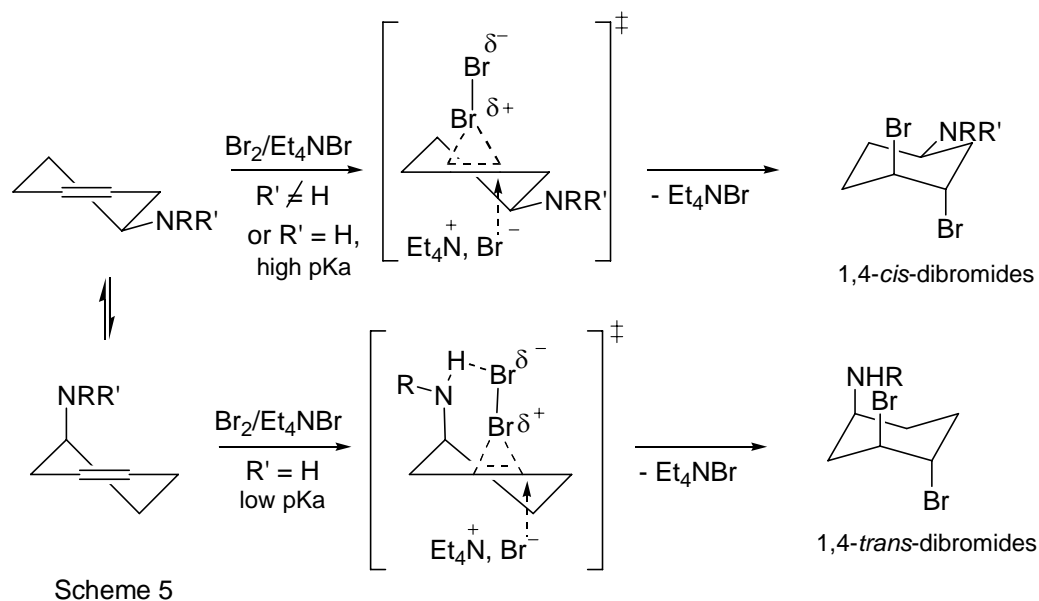


Table 1. Relationship between experimental *cis:trans* ratio of dibromide products and computed results (NPA charges, energy differences between precursor conformers and relative activation barriers).

Precursor	-NRR'	<i>cis:trans</i> ratio	NPA charge on H <sup>a</sup>	$\Delta E_{(\text{eq-ax})}$ (kcal mol <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>	$\Delta\Delta G^{\#}_{(\text{cis-trans})}$ (kcal mol <sup>-1</sup> ) <sup>c</sup>
<b>6</b>	secondary amine	66:5	0.4048	-1.04	-1.01
<b>7</b>	carbamate; R,R'≠H	93:3	-	-2.12	-7.32
<b>8</b>	carbamate; R,R'≠H	79:1.3	-	-2.36	-7.54
<b>28</b>	carbamate; R=H	30:59	0.4376	-0.22	+1.48
<b>29</b>	amide; R=H	12:62	0.4411	+0.14	+3.29
<b>30</b>	sulfonamide; R=H	20:70	0.4392	+0.92	+1.11

<sup>a</sup> On the pseudoaxial conformer. <sup>b</sup> Total energy difference between pseudoequatorial and pseudoaxial conformer precursors in solution ( $\Delta E_{(\text{eq-ax})} = E_{\text{eq}} - E_{\text{ax}}$ ). <sup>c</sup> Free-energy difference between transition states for the formation of the 1,4-*cis* and 1,4-*trans* dibromide adducts in solution ( $\Delta\Delta G^{\#}_{(\text{cis-trans})} = \Delta G^{\#}_{\text{cis}} - \Delta G^{\#}_{\text{trans}}$ ).

We have applied this model to the bromination reaction of **7-8**, **28-29** with the Br<sub>2</sub>/Et<sub>4</sub>NBr system. As long as the process proceeds under kinetic control, we have taken into account the difference between transition state free-energy for the formation of the 1,4-*cis* and 1,4-*trans* dibromide adducts in solution ( $\Delta\Delta G^{\ddagger}_{(cis-trans)}$ ), and compared it with the experimental *cis:trans* ratio (Table 1).

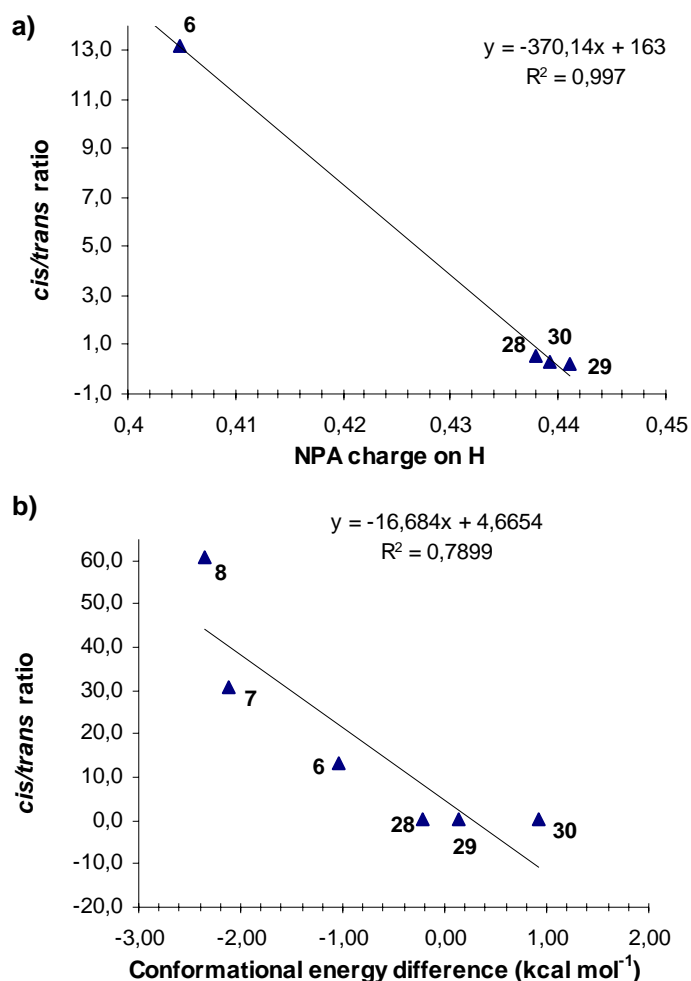


Figure 7. a) Correlation NPA-charge (of the hydrogen atom of the amine/amide moiety) versus *cis/trans* ratio. b) Correlation energy difference between pseudoaxial and pseudoequatorial cyclohexene conformers versus *cis/trans* ratio.

The results clearly support the proposed key role of the acidic properties of the amine/amide proton and the conformational equilibrium of the precursor (governed by the bulkiness of the *N*-protecting groups) on the bromination stereoselectivity by Br<sub>2</sub>/Et<sub>4</sub>NBr.

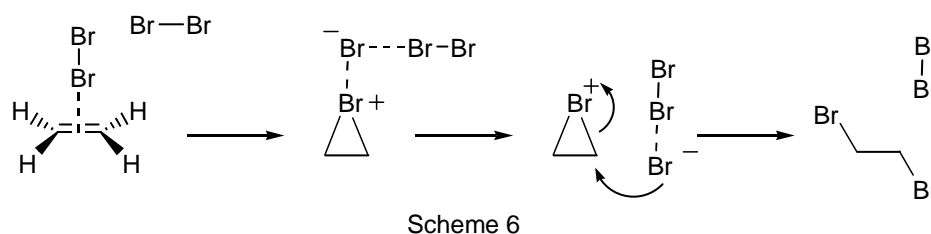
Thus, the NPA charges on H plotted against experimental *cis:trans* ratio indicate a noteworthy linear dependence ( $R^2 = 0.997$ , Figure 7a). Even though weaker, the conformational energy differences also show a correlation with the experimental results (Figure 7b). Whereas bulky protecting groups clearly favor a pseudoequatorial arrangement, the presence of a single functionality reduces the energy difference in relation to the pseudoaxial conformer.

With these results in hand, the computed energy differences between the stereoisomeric transition structures show the expected trend (Table 1). That is, the presence of only one protecting group and acidic proton reduces the preference for the pseudoequatorial conformer in relation to the pseudoaxial conformer ( $\Delta E_{\text{(eq-ax)}}$ , Table 1), where the formation of H-bond promotes the  $\text{Br}_2$  ionization in the  $\pi$ -complex (**28-30**), which then is kinetically more easily trapped by the nucleophilic entity to afford major 1,4-*trans* dibromides ( $\Delta\Delta G_{\text{(cis-trans)}}^\# > 1 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Otherwise, precursors lacking acidic proton (**6**) or bearing two protecting groups (**7**, **8**) undergo bromination of the favored, less congested, pseudoequatorial conformer ( $\Delta E_{\text{(eq-ax)}} = -1 - -2.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), yielding major 1,4-*cis* dibromides ( $\Delta\Delta G_{\text{(cis-trans)}}^\# < -1 \text{ kcal mol}^{-1}$ ).

In summary, the stereoselectivity would be governed by the ability of the -NHR group to act as H-donor ( $\text{p}K_{\text{a}}$  value) and to provide anchimeric assistance, and also by the energy difference between pseudoaxial and pseudoequatorial conformers of the cyclohexene precursor. While these relationships likely fail to provide quantitative accuracy, the proposed model should provide reasonable results for qualitative purposes.

At this point, we wondered about the influence of the -NHR group on the bromination with  $\text{Br}_2$  since the results reported by Vasella<sup>10d</sup> suggest an opposite trend to that seen for the  $\text{Br}_2/\text{NEt}_4\text{Br}$  brominating conditions. To this end, we have performed a computational study of the bromination of trifluoroacetamide **25** (Scheme 4) with  $\text{Br}_2$  and with the  $\text{Br}_2/\text{Et}_4\text{NBr}$  system to get insights into the reaction mechanisms and the role of the *N*-protecting group.

**1.1 Bromination with Br<sub>2</sub>.** It has been postulated that the electrophilic bromination of alkenes follows a mechanism that has three successive steps: (i) fast-equilibrated formation of an olefin-bromine charge-transfer complex, (ii) rate-limiting ionization of this  $\pi$ -complex into a  $\sigma$ -complex, the so-called bromonium ion, and, finally, (iii) fast product formation by nucleophilic trapping of the ionic intermediate.<sup>22</sup> A recent computational study by Islam and Poirier has suggested that the reaction of ethene with 2Br<sub>2</sub> is favored over reaction with only Br<sub>2</sub>,<sup>23</sup> the second Br<sub>2</sub> assists in the ionization of the reactant complex to form a bromonium/Br<sub>3</sub><sup>-</sup> ion pair. Thus, the most likely pathway for the reaction of ethene and 2Br<sub>2</sub> involves a *trans* addition of a Br atom from Br<sub>3</sub><sup>-</sup> to one of the bromonium ion carbons. The initial 2:1 complex reacts to form the bromonium/Br<sub>3</sub><sup>-</sup> ion pair intermediate, which rearranges for the subsequent nucleophilic attack. As a result, the product is formed through C-Br bond rupture from the bromonium ion and a *trans* addition of Br<sup>-</sup> from Br<sub>3</sub><sup>-</sup> (Scheme 6).



The optimized transition structures for the first step, most likely rate-determining step, of the bromination on the pseudoaxial and pseudoequatorial conformers, are depicted in Figure 8. The calculated free-energy values reveal that the former is 2.32 kcal mol<sup>-1</sup> less stable than the latter. Although the acidic proton of pseudoaxial conformer is able to establish an H-bond with the forming Br<sub>3</sub><sup>-</sup> species, the strong repulsion between the halide atoms (Br and F) can account for the unstabilization of this transition structure in relation to that for the pseudoequatorial conformer.

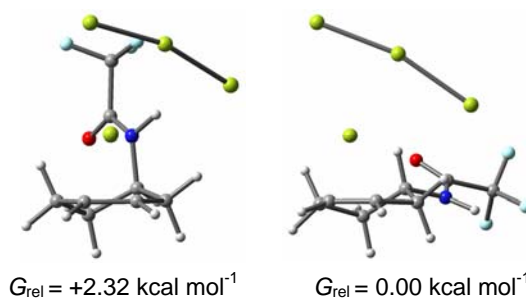


Figure 8. Transition structures for the bromination with  $\text{Br}_2$  of the pseudoaxial (left) and pseudoequatorial (right) conformer of the trifluoroacetamide **25**.

**1.2. Bromination with  $\text{Br}_2/\text{Et}_4\text{NBr}$ .** Figure 9 depicts the transition structures from the pseudoaxial and pseudoequatorial conformer on the basis of the mechanistic model described above. As expected, a strong H-bond engaging the leaving  $\text{Br}^-$  is formed for the pseudoaxial conformer, thus promoting the formation of the bromonium entity and allowing an easier nucleophilic attack from the backside. In this case, the H-bond stabilizes the transition structure by  $2.81 \text{ kcal mol}^{-1}$  in relation to the transition structure from the pseudoequatorial conformation, which therefore lacks electrostatic stabilization from the amide proton.

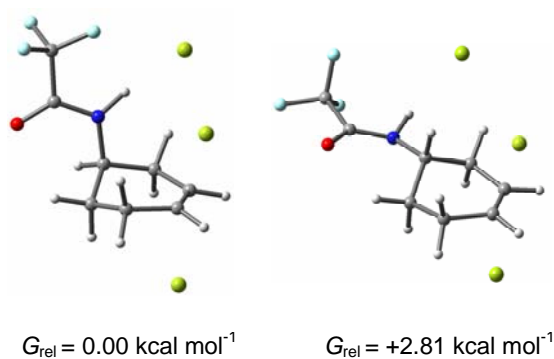


Figure 9. Transition structure for the bromination with  $\text{Br}_2/\text{Et}_4\text{NBr}$  of the pseudoaxial (left) and pseudoequatorial (right) conformer of the trifluoroacetamide **25**.

The difference between the activation barriers correlates with the NPA charge at the proton of the  $-\text{NHR}$  group (0.4564) confirming that it plays a key role in the reaction. This

hypothesis is supported by the fact that charge separation is developed along the reaction coordinate, and thus this electrostatic interaction accommodates and stabilizes more efficiently the charge separation. The conformational analysis predicts a slight preference of the pseudoaxial conformer over the pseudoequatorial ( $\Delta E_{\text{(eq-ax)}} = +0.84 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), so there is no energetic penalty to adopt the reactive arrangement. Thus, on the basis of these data, the *cis/trans* ratio for **25** should be lower than that for amide **29** (<1:5.2), consistent with the experimental ratio 1:5.7.

In summary, these results further support the proposed mechanistic model and confirm the effect of an acidic proton on the evolution of the bromination under different reaction conditions.

## 2. Computational analysis for the mechanism for the heterocyclization reaction (**9** to **16**, and **15** to **17**).

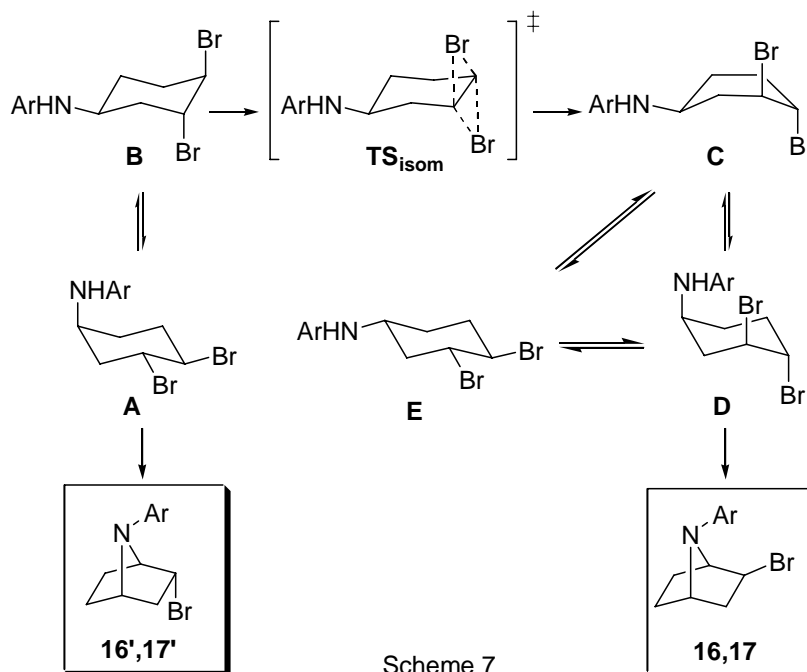
The base mediated cyclization of the 1,4-*cis*-dibromides **9** and **15** to give the ring closure derivatives **16** and **17**, respectively (Scheme 2) was unexpected in view of the precedented unsuccessful cyclization of the related 3-*trans*,4-*cis*-dichloro-*N*-methylcyclohexanamine.<sup>10c</sup> Conversely, Vasella and Kapferer have reported that both isomers, *t*-butyl 3-*cis*,4-*trans*-dibromocyclohexylcarbamate, and *t*-butyl 3-*trans*,4-*cis*-dibromocyclohexylcarbamate, can be transformed into a single *t*-butyl *exo*-2-bromo-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-7-carboxylate, under the same basic conditions used by us.<sup>10d</sup> These authors have assumed that at the high temperature reaction (130 °C) the diaxial 1,4-*cis*-dibromide rearranges to the diequatorial isomer that cyclizes to the corresponding 7-azanorbornane,<sup>10d</sup> which is supported by previous results from our laboratory.<sup>10b</sup>

Therefore, it may be supposed that dibromides **9** and **15** undergo a similar rearrangement, justifying the formation of such reaction products **16** and **17** showing the *exo*-

orientation of Br-C2. That is, the high temperature should allow the rearrangement from the 1,4-*cis* (chair conformer **A**, Scheme 7) to the 1,4-*trans* dibromide (chair conformer **D**), by passing through the *cis-trans* isomerization **B** → **C** (Scheme 7). The ensuing cyclization of the conformer **D** should lead to the azabicyclic adducts **16** and **17**. Alternatively, the direct cyclization from the 1,4-*cis* isomer (conformer **A**) would drive to the epimers **16'** and **17'**, showing *endo*-orientation of Br-C2. In order to account for the experimental observations, we have carried out a computational analysis on both pathways.

It is well known that the *trans*-1*e*,2*e*-dibromocyclohexanes (the diequatorial conformers) are usually more stable than their diaxial conformers in polar solvents, and that the stability of the diequatorial conformers increases with the polarity of the solvent. In non-polar solvents, the diaxial conformers seem to be more stable. The axial preference in *trans*-1,2-dihalocyclohexanes is determined by a predominance of the dipolar *gauche* repulsion between the substituents in the *eq-eq* conformation over an attractive interaction between them: the *gauche* repulsion becomes larger with the increase in the halogen atom size, so for dibromide has been estimated a value of 3.24 kcal mol<sup>-1</sup>, giving a preference for the diaxial conformation by 0.92 kcal mol<sup>-1</sup>.<sup>24</sup> This value is slightly lower than that computed by us for **15** (**B** is 1.89 kcal mol<sup>-1</sup> more stable than **A**, Scheme 7) due to the effect of the amine group. An opposed trend is seen for conformers **D/E** (**E** is 0.98 kcal mol<sup>-1</sup> more stable than **D**) because of the increased steric congestion in **D**. Nevertheless, while Vasella proposed the equatorial conformation **E**, we have found that the axial conformer **D** shows the suitable disposition to undergo a cyclization process by intramolecular S<sub>N</sub>2 displacement of the *trans*-bromide (C4-substituent).<sup>10b</sup>





The isomerization 1,4-*cis*-1,4-*trans* (that is, **B**  $\rightarrow$  **C**) proceeds through the transition structure **TS<sub>isom</sub>** where the concerted bond forming/breaking at C3 and C4 takes place in a nearly synchronous mode (Figure 10). This step involves a rather high free-energy barrier (27.03 kcal mol<sup>-1</sup>), probably as a result of the steric distortion required to attain the transition state. However, alternative stepwise pathways have not been found.

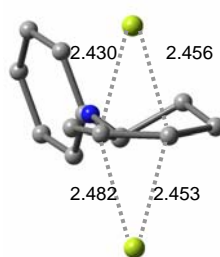


Figure 10. Transition structure for the 1,4-*cis*  $\rightarrow$  1,4-*trans* isomerization, **TS<sub>isom</sub>**, for **15**. Distances are shown in angstroms (Å).

It is generally accepted that the path for the conformational interconversion of the cyclohexane framework is chair  $\rightarrow$  [half-chair]<sup>‡</sup>  $\rightarrow$  twist  $\rightarrow$  [boat]<sup>‡</sup>  $\rightarrow$  twist  $\rightarrow$  [half-chair]<sup>‡</sup>  $\rightarrow$  chair, with the free energy of activation of inversion being associated with the step chair  $\rightarrow$

[half-chair]<sup>‡</sup>. This barrier is in the range 9.5-10.5 kcal mol<sup>-1</sup>.<sup>25</sup> Nevertheless, since the estimation of the full conformational itineraries **A-B** and **C-D-E** is beyond of the scope of this essay, we have focused on the intramolecular cyclization process from **A** and **B-C-D**.

Starting from **A** (Figure 11), the calculations have revealed that the free-energy barrier to reach the transition structure (**TS<sub>A</sub>**) for the direct cyclization (N-C=2.303 for **9**, 2.293 Å for **15**) is high and almost the same for both dibromides: 41.73 for **9** and 41.39 kcal mol<sup>-1</sup> for **15**.

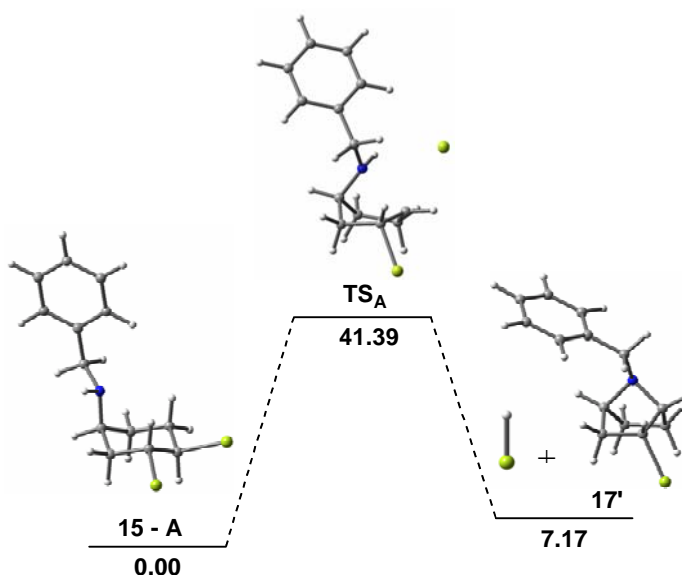


Figure 11. Free energy profile (in kcal mol<sup>-1</sup>) for the intramolecular cyclization from **A** to **17'**.

On the other hand, the structural and energetic parameters computed for the cyclization for **9** and **15** from **D** isomer are parallel, and only minor variations have been detected. As expected, the free-energy barrier to reach the transition structure **TS<sub>D</sub>** (N-C=1.968 for **9**, 1.951 Å for **15**) is about 22 kcal mol<sup>-1</sup> lower than that computed for the direct cyclization from **A** (19.56 for **9**, 19.32 kcal mol<sup>-1</sup> for **15**). Furthermore, **TS<sub>D</sub>** is 18.08 kcal mol<sup>-1</sup> more stable than **TS<sub>A</sub>** and 7.78 kcal mol<sup>-1</sup> more stable than **TS<sub>isom</sub>**. The intramolecular cyclization is a slightly endothermic process (5.91 for **9**, 5.62 kcal mol<sup>-1</sup> for **15**). The computed free-energy profile in solution for the cyclization of **15** is depicted in Figure 12.

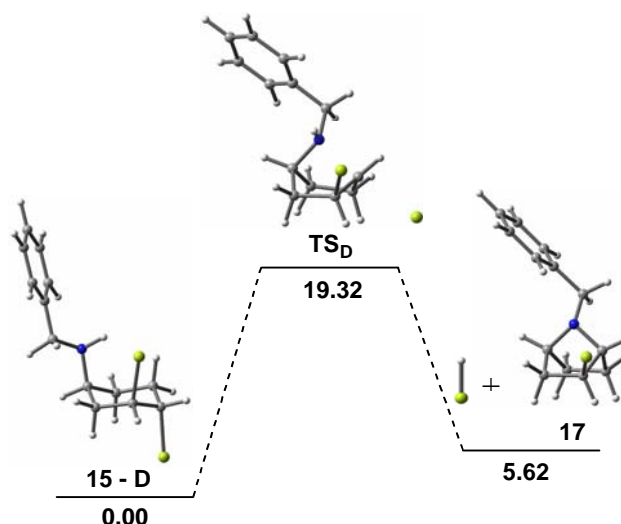


Figure 12. Free energy profile (in kcal mol<sup>-1</sup>) for the intramolecular cyclization from **D** to **17**.

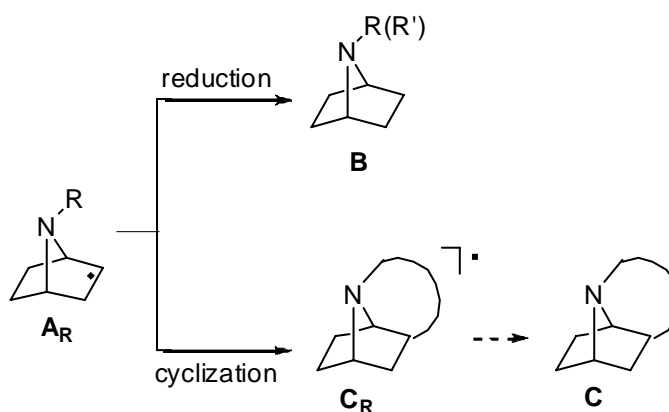
In summary, according to these results, the most favorable heterocyclization pathway should lead to **16** and **17** through a mechanism where the rate-determining step is the *trans*-3-*cis*-4/*cis*-3-*trans*-4 isomerization. This configurational change, nevertheless, requires a relatively high temperature to succeed. Other steps, such as cyclization or ring conformational interconversion, are kinetically more accessible. This stepwise pathway is kinetically favored over a direct heterocyclization of **A**, since the highest energy transition structure for the former (**TS<sub>isom</sub>**) is 10.30 kcal mol<sup>-1</sup> more stable than the transition structure for the latter (**TS<sub>A</sub>**).

### 3. Computational analysis for the formation of conformationally constrained epibatidine analogues via intramolecular radical cyclization.

From the selected precursors (Figure 4), it should be expected a difficult intramolecular cyclization of carbamate **20** and amides **21-22** given the low flexibility of the carbamate and amide functionalities due to the effective conjugation. On the other hand, previous results on such molecular skeletons have revealed a rotational barrier for the –N-CO bond moderately low as compared with acyclic amides due to a loss of the resonance



reactions (Scheme 9): (a) an intermolecular abstraction of H to form the reduced adducts **B**, and (b) an intramolecular cyclization to generate radical **C<sub>R</sub>**, which subsequently would aromatize *via* hydrogen abstraction to the final product (**C**).



Scheme 9

For the radical generated from the carbamate **20**, namely **20<sub>R</sub>**, the formation of the reduced species **31** proceeds in an exothermic step ( $-15.96 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), where the activation barrier to reach the asymmetric transition structure **TS** ( $\text{C-H} = 1.772$ ,  $\text{Sn-H} = 1.850 \text{ \AA}$ ), is moderate ( $17.98 \text{ kcal mol}^{-1}$ , Figure 13). In contrast, the intramolecular cyclization is a less favored process from both the kinetic and thermodynamic points of view (Figure 13). The cyclization involves a geometric distortion that is evident from the enhancement of the pyramidalization of the carbamate *N* ( $\Delta \approx +5^\circ$ ), the closure of the C-O-C-C dihedral angle (from  $141.1$  to  $61.0$  and to  $54.8^\circ$  from **20<sub>R</sub>** to **TS<sub>20</sub>** and to **31<sub>R</sub>**), and the C-O-C bond angle (from  $116.2$  to  $111.8$  and  $111.4^\circ$ , respectively). While the evaluation of the energy penalty accompanying each deformation term is beyond the scope of our analysis, it is obvious that they deeply contribute to raise the energy barrier to the transition state, and also to unstabilize the cyclized intermediate (endothermic step by  $11.22 \text{ kcal mol}^{-1}$ ).<sup>26</sup>

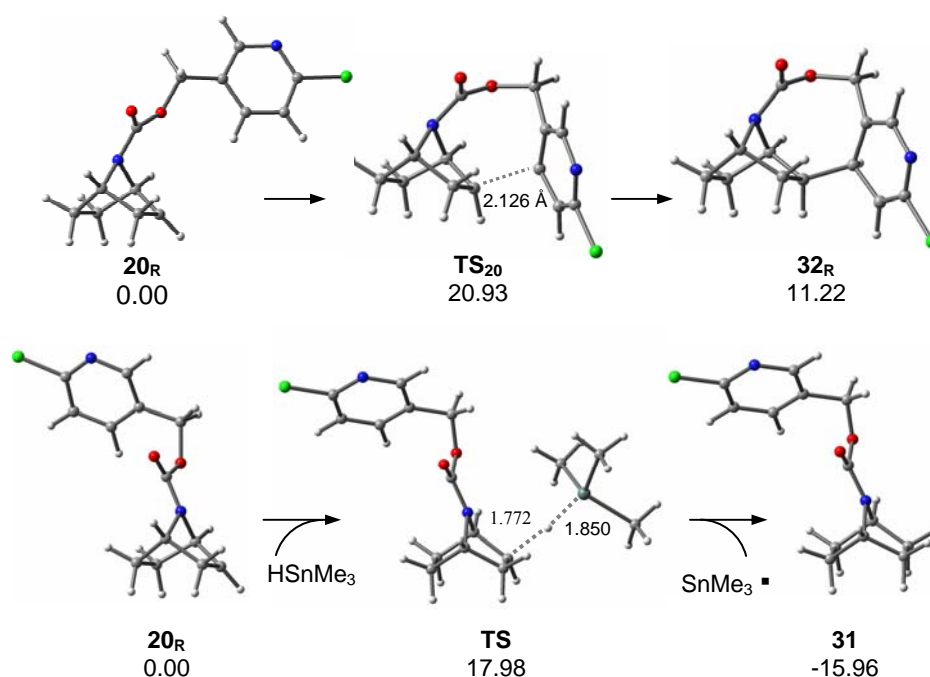


Figure 13. Optimized structures for the formation of the reduced species **31** (top), and intramolecular cyclization (bottom) of the reactive radical **20<sub>R</sub>**. Free-energy differences are given in kcal mol<sup>-1</sup>.

An opposite picture is found for precursor **22** (Figure 14). The pertinent radical intermediate **22<sub>R</sub>** presents a pendant group considerably shorter than **20<sub>R</sub>**, which implies a stronger pyramidalization of the amide N and opening of the N-C-C bond angle to reach the transition state (from 29.4 to 42.3°; from 116.0 to 119.6° from **22<sub>R</sub>** to **TS<sub>22</sub>**, respectively). Also, a steric repulsion between the olefinic H and H(C1) has been detected in the transition structure, which cannot be minimized given the chain length. These effects can account for the high energy barrier computed for the cyclization to **37<sub>R</sub>** (26.10 kcal mol<sup>-1</sup>), considerably higher than that for the formation of the reduced species **36** (17.26 kcal mol<sup>-1</sup>).

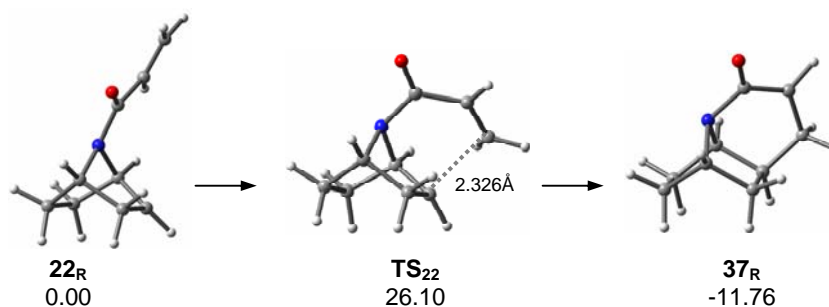


Figure 14. Optimized structures for the intramolecular cyclization of the reactive radical **22<sub>R</sub>**.

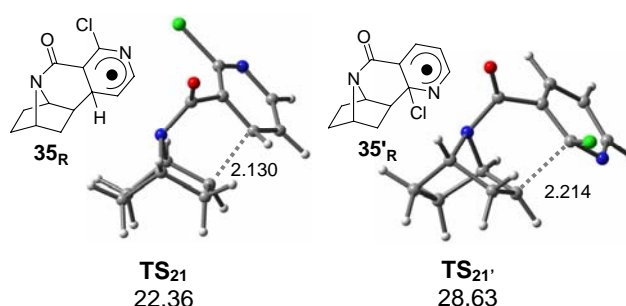


Figure 15. Optimized transition structures for the intramolecular cyclization to **35<sub>R</sub>** and **35'<sub>R</sub>** of the reactive radical **21<sub>R</sub>**.

Precursor **21** shows an intermediate linker length, though showing low flexibility, so it should be a more suitable precursor for a successful cyclization. Two kinds of cyclized adducts can be envisaged from the reactive radical **21<sub>R</sub>** (**35<sub>R</sub>** and **35'<sub>R</sub>**, Figure 15), whose formation implies aromatic positions bearing different substituents. They may proceed through four possible transition structures differing on the approach mode of the aromatic ring (see Supporting Information). The structural distortion found for these structures arises from the N pyramidalization from the reactant intermediate **21<sub>R</sub>** ( $\Delta \approx 8^\circ$ ), and out-of-plane bending of the H or Cl heteroatom at the bond forming position, which is higher for the formation of **35'<sub>R</sub>** in order to reduce steric repulsions between the halide atom and the proton at C1 or, alternatively, C3 ( $40^\circ$  for the formation of **35<sub>R</sub>**, and  $60^\circ$  for the formation of **35'<sub>R</sub>**). As a result, the formation of **35<sub>R</sub>** is kinetic and thermodynamically favored over the formation of **35'<sub>R</sub>**.

Nevertheless, the clearly most favorable process is the formation of the reduced species **33**. The activation barrier to reach the transition structure (Sn-H = 1.825, C-H=1.772 Å) is 17.57 kcal mol<sup>-1</sup>, about 5 kcal mol<sup>-1</sup> lower than the preferred cyclization route. These results are in good agreement with the experimental evidence (Scheme 8) and support the key role of steric effects in the cyclization event. Thus, not only the linker length is a critical factor, but also its inherent flexibility to allow the interaction with the radical center in the transition state.

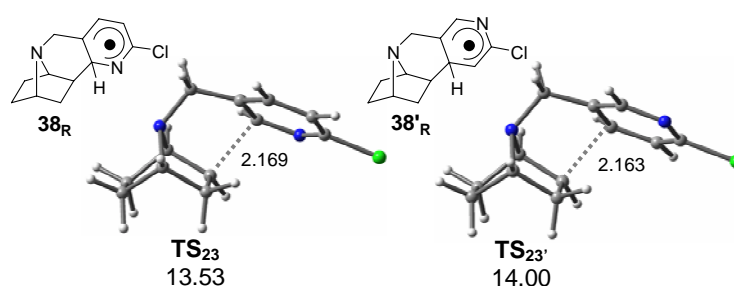


Figure 16. Optimized transition structures for the intramolecular cyclization to **38<sub>R</sub>** and **38'<sub>R</sub>** of the reactive radical **23<sub>R</sub>**.

Amine **23** afforded a complex reaction mixture (Scheme 8). In the GC/MS analysis of the reaction crude three compounds were detected (**3<sup>8</sup>**:**38**:**38'**) in a 3:31:5 ratio. After chromatography we were only able to isolate and characterize an inseparable mixture of **3** and **38** in a 1:5.6 ratio (GC/MS).

The kinetically favored transition structures for the cyclization of radical **23<sub>R</sub>**, driving to the cyclized radicals **38<sub>R</sub>** and **38'<sub>R</sub>** (see **Supporting Information Available**), involve a *staggered* conformation of the methylene tether (Figure 16). Since the halide atom is placed at the *para* position in both intermediates, it is expected that both routes involve similar barriers. Given that the installed functional group is an amine, the nitrogen is intrinsically pyramidalized and therefore no further pyramidalization is needed to achieve the transition state ( $\Delta < +1.0^\circ$ ). Analogously, the bond angle N-C-C is kept along the reaction coordinate,



and only a marginal closing has been detected in the transition structure and in the cyclized adduct ( $\Delta < -0.5^\circ$ ). This low conformational distortion accounts for the reduced activation barriers computed in comparison with that for amide precursor (about 9 kcal mol<sup>-1</sup> for the most favorable transition structure, **TS**<sub>23</sub>). Accordingly, the cyclization is slightly exothermic, due to this low structural distortion.

Remarkably, the cyclization to **38<sub>R</sub>** is slightly more favorable than to its isomer **38'<sub>R</sub>** from the kinetic and thermodynamic viewpoint, although the small energy differences would suggest the formation of both radical species.

On other hand, the formation of the reduced species **3** by H-abstraction proceeds, as shown above, through a slightly asymmetrical transition structure (Sn-H = 1.815, C-H = 1.786 Å). Unexpectedly, this step takes place with an activation barrier of 21.00 kcal mol<sup>-1</sup>, 3.5 kcal mol<sup>-1</sup> higher than that for **33** without apparent structural or electronic reasons, so we have come to suspect that a conformational effect is at play in this step. Thus, a high-energy conformer has likely been selected in the broad conformational space. In any case, a comparison between amide **21** and amine **23** strongly suggests that the intramolecular cyclization route for the latter emerges not only as a factible but also favored process, in good agreement with the experimental findings.

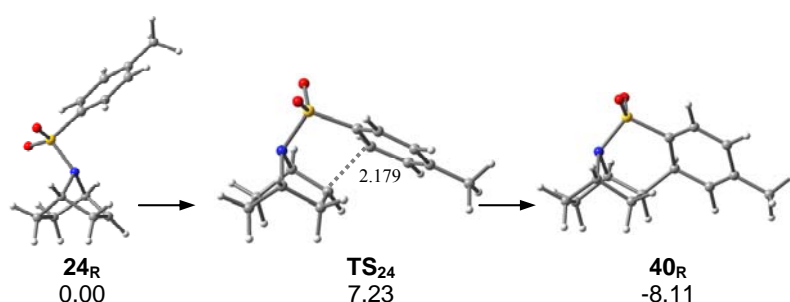


Figure 17. Optimized structures for the cyclization of the radical **24<sub>R</sub>**. Free-energy differences are given in kcal mol<sup>-1</sup>.

Concerning the intramolecular free radical cyclization of sulfonamides,<sup>27</sup> the tributyltin hydride mediated cyclization of **24** provided the ring closure derivative **40** in 51% yield.<sup>12</sup>

This is not an unexpected result since the computed length of N-S (1.695 Å) and S-C (1.793 Å) single bonds allows an easy access to the transition state, with a minor geometric distortion (N pyramidalization: +1.5°; closing of the N-S-C bond angle: -3.5°, on going from **24** to **TS<sub>24</sub>**, Figure 17), and reduces the annular tension of the forming cycle. Accordingly, the cyclization onto the tosyl group to afford redical intermediate **40<sub>R</sub>**, which is an exothermic process (by 8.11 kcal mol<sup>-1</sup>), shows a very low activation barrier, 7.23 kcal mol<sup>-1</sup>. The formation of the reduced species **4** takes place with an activation barrier 11.5 kcal mol<sup>-1</sup> higher (18.70 kcal mol<sup>-1</sup>) than the intramolecular cyclization to **40**. Therefore, the presence of a sulfonyl group widens the energy gap between the H-abstraction and cyclization transition structures which draws the former as a hardly competitive process.<sup>28</sup>

At this point, we wondered whether these favorable results for the cyclization process are only due to the selected linker or if the type of aromatic ring has also an influence. Hence, we have decided to compare **24** with the pyridinic model **41** in order to assess the ring effect. The data point out a favored intramolecular cyclization for **24**: cyclization barrier of 7.23 kcal mol<sup>-1</sup> to afford **40<sub>R</sub>**, vs 12.54 and 14.93 kcal mol<sup>-1</sup> to **42<sub>R</sub>** and **42'<sub>R</sub>** (Figure 18), respectively. The computed spin density on the pertinent transition structures reveals the expected spin delocation on the *ortho* and *para* sites (regarding the forming bond position), although it is more efficient for the carbo- than for the heteroaromatic ring, which may account, at least in part, for the higher stability of the transition structure **TS<sub>24</sub>** (see Figure 18).

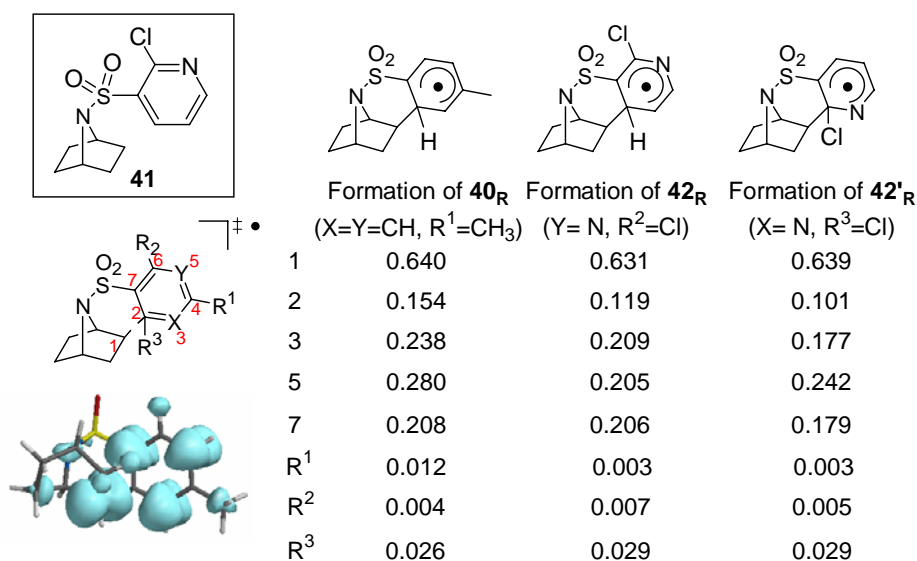


Figure 18. Spin density on the transition structures leading to radicals **40<sub>R</sub>**, **42<sub>R</sub>** and **42'<sub>R</sub>**.

## Conclusions

We have studied by DFT methods the mechanisms some of relevant transformations that enable the synthesis of 7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives and epibatidine analogues.<sup>12</sup> The synthetic approach involves a bromination of *N*-protected, *N*-(arylmethyl)cyclohex-3-enamine derivatives, intramolecular heterocyclization and radical-mediated intramolecular cyclization processes.

The calculations have allowed us to propose a reasonable pathway for the first reaction, namely, bromination by the Br<sub>2</sub>/NEt<sub>4</sub>Br system, to account for the stereochemical outcome found experimentally.<sup>12</sup> The stereoselectivity can be rationalized by an anchimeric assistance of the *N*-substituents of the cyclohex-3-enamine precursors: the presence of an acidic H gives rise to the effective formation of a H-bond of the pseudoaxial conformer with Br<sub>2</sub>, thus promoting the Br<sub>2</sub> ionization in the 1:1  $\pi$ -complex, which is then more easily trapped by the nucleophilic entity to yield *cis*-3-*trans*-4 dibromides in a concerted mechanism; otherwise, the bromination takes place on the preferred pseudoequatorial conformation of the

precursor, hence affording *trans*-3-*cis*-4 dibromides. Consequently, the stereoselectivity would be governed by the ability of the NHR group to act as H-donor ( $pK_a$  value) and to provide anchimeric assistance, and also by the energy difference between pseudoaxial and pseudoequatorial conformers of the cyclohexene precursor.

For the following reaction of the synthetic sequence, our results suggest that the heterocyclization of the 1,4-*cis* dibromides is a stepwise process that proceeds by an initial, rate-determining, configurational isomerization of the diaxial conformer of the *trans*-3-*cis*-4 dibromide to the *cis*-3-*trans*-4-dibromide, which then undergoes a fast cyclization.

Finally, the radical-mediated cyclizations of the formed adducts may afford useful conformationally constrained epibatidine analogues. Computational analyses have been carried out to explain the mechanism of this reaction and the key effect of the 7-nitrogen protecting group as tethering chain on the outcome of these cyclizations. The calculations suggest that this linker to the aromatic entity must be, not only long enough to be trapped by the radical center, but also with a high flexibility. This justifies that carbamates or amides inhibit the process and yield major reduced, uncyclized, reaction products, as the limited chain flexibility gives rise to a high activation barriers. Unlike these groups, the *N*-sulfonyl and the *N*-arylmethyl functional motifs, inherently flexible, involves a lower activation barrier for the cyclization than for the reduction, which is supported by the fact that they afforded major cyclized products.<sup>12</sup> Therefore, theoretical calculations should be a valuable tool to select proper precursors for future synthesis of new epibatidine analogues.

**Computational Methods.** All calculations were carried out with Gaussian98 and Gaussian03 packages.<sup>29</sup> All the minima and transition states involving bromide species (section 2) were fully optimized at the mPW1PW91 level,<sup>30</sup> which has a similar form to the B3LYP functional<sup>31</sup> but has been proved more accurate.<sup>32</sup> This model uses the modified

Perdew-Wang exchange functional that has improved the long-range behavior, has been reported to give better results in some cases, usually for negatively charged species. For the sake of consistency, we herein have followed the same theoretical protocol for free-radical reactions than that in the preceeding work (section 3),<sup>11</sup> and accordingly geometries have been fully optimized with the B3LYP hybrid functional. The standard 6-31G(d) basis set has been applied for all the atoms except Sn. Sn atom has been described by LANL2DZ basis set,<sup>33</sup> where the innermost electrons are replaced by a relativistic ECP. and to get reliable energy values, single-point-energy calculations have been carried out with the extended 6-311G(2d,p) basis set on the optimized structures. Zero-point energies (ZPEs) and thermal contributions to thermodynamic functions and activation parameters, as well as harmonic frequencies were computed at the same level of theory on the optimized structures. Intrinsic reaction coordinate, IRC, calculations<sup>34</sup> at the optimization level of theory were carried out on the transition states to obtain the two minima on the potential energy surface, PES, connected by each transition state.

Solvent effects have been taken into account by the self-consistent reaction field (SCRF) method using the so-called conductor polarizable continuum model (CPCM)<sup>35</sup> as implemented in Gaussian03, in which the solvent is represented by an infinite dielectric medium characterized by the relative dielectric constant of the bulk. A relative permittivity of 8.93 was assumed to simulate DCM, 2.8 for 1,3-dichlorobenzene and 2.379 for toluene as solvents. Natural bond orbital (NBO) analyses<sup>36</sup> have been performed by the module NBO v.3.1 implemented in Gaussian03 to evaluate the NPA charges and hyperconjugation effects on the optimized structures.

**Acknowledgments.** EGS is an I3P-CSIC fellow. JMC thanks MEC (Spain) for a grant (SAF2006-08764-C02-01), Comunidad de Madrid (S/SAL-0275-2006), Instituto de Salud Carlos III [RED RENEVAS (RD06/0026/1002)].

**Supporting Information Available.** Additional results on the radical reactions of precursors **20-24**, alternative radical transformations, cartesian coordinates of the optimized structures and full reference 29. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

## References

1. Holladay, M. W.; Dart, M. J.; Lynch, J. K. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 4169.
2. Spande, T. F.; Garraffo, H. M.; Edwards, M. W.; Yeh, H. J. C.; Pannell, L.; Daly, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3475.
3. For some selected reviews on the chemistry and biology of epibatidine and epibatidine analogues, see: (a) Daly, J. W. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 445; (b) Romanelli, M. N.; Gualteri, F. *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 393; (c) Broka, C. A. *Med. Chem. Res.* **1994**, *4*, 449.
4. Rao, T. S. ; Correa, L. D.; Reid, R. T.; Lloyd, G. K. *Neuropharmacology* **1996**, *35*, 393.
5. (a) Chen, Z.; Trudell, M. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1179; (b) Carroll, F. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1889.
6. (a) Seerden, J.-P. G.; Tulp, M. Th. M.; Scheeren, H. W.; Kruse, C. G. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 2103; (b) Carroll F. I.; Robinson, T. P.; Brieady, L. E.; Atkinson, R. N.; Mascarella, S. W.; Damaj, M. I.; Martín, B. R.; Navarro, H. A. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6383, and references cited therein.

7. (a) Brieady, L. E.; Mascarella, S. W.; Navarro, H. A.; Atkinson, R. N.; Damaj, M. I.; Martín, B. R.; Carroll, F. I. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3795; (b) Abe, H.; Arai, Y.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2971; (c) Wei, Z.-L.; Petukhov, P. A.; Xiao, Y.; Tückmantel, W.; George, C.; Kellar, K. J.; Kozikowski, A. P. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 921.
8. Cheng, J.; Zhang, C.; Stevens, E. D.; Izenwasser, S.; Wade, D.; Chen, S.; Paul, D.; Trudell, M. L. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3041.
9. Cheng, J.; Trudell, M. L. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1371.
10. (a) Gómez-Sánchez, E.; Marco-Contelles, J. *Lett. Org. Chem.* **2006**, 3, 827; (b) Gómez-Sánchez, E.; Soriano, E.; Marco-Contelles, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8656. See also the pioneering studies: (c) Bastable, J. W.; Cooper, A. J.; Dunkin, I. R.; Hobson, J. D.; Ridell, W. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1339; (d) Kapferer, P.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2004**, 87, 2764.
11. Gómez-Sánchez, E.; Soriano, E.; Marco-Contelles, J. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6784.
12. Gómez-Sánchez, E.; Álvarez-Pérez, M.; Jimeno, M. L.; Soriano, E.; Marco-Contelles, J. ("Synthesis of N-Arylmethyl-, N-Aryl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane Derivatives, and Conformationally Constrained Epibatidine Analogues"), see accompanying manuscript (submitted for publication to JOC).
13. (a) Lee, C.-L. K.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2965; (b) Lee, C.-L. K.; Ling, H. I.; Loh, T.-P. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7787.
14. Corey, E. J.; Loh, T. P.; AchyuthaRao, S.; Daley, D. C.; Sarshar, S. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5600.
15. (a) Modro, A.; Schmid, G. H.; Yates, K. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3673. (b) Bellucci, G.; Bianchini, R.; Vecchiani, S. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4224; (c) Boschi, A.; Chiappe, C.; De Rubertis, A.; Ruasse, M. F. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8470.

16. Bellucci, G.; Chiappe, C.; Lo Moro, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3176.
17. Green, R. D. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 2407.
18. In the presence of added bromide salts, which in low polarity nonprotic solvents bind Br<sub>2</sub> as a highly stable Br<sub>3</sub><sup>-</sup> ion: Bakshi, P. K.; James, M. A.; Cameron, T. S. Knop, O. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 559.
19. (a) Barili, P. L.; Bellucci, G.; Berti, G.; Golfarini, M.; Marioni, F.; Scartoni, V. *Gazz. Chim. Ital.* **1974**, *104*, 107; (b) Bellucci, G.; Chiappe, C.; Marioni, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 515.
20. (a) Gross, K. C.; Seybold, P. G.; Peralta-Inga, Z.; Murray, J. S.; Politzer, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6919; (b) Soriano, E.; Ballesteros, P.; Cerdán, S. *Theochem* **2004**, *684*, 121; (c) Roos, G.; Messens, J.; Loverix, S.; Wyns, L.; Geerlings, P. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 17216; (d) Roos, G.; Loverix, S.; Geerlings, P. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 557; (e) Brown, T. N.; Mora-Diez, N. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 20546.
21. Slebocka-Tilk, H.; Zheng, C. Y.; Brown, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1347.
22. (a) Garnier, F.; Dubois, J. E. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 3797. (b) Olah, G. A.; Hockswender, T. R., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3574.
23. Islam, S. M.; Poirier, R. A. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 13218.
24. Freitas, M.P.; Tormena, C.F.; Oliveira, P.R.; Rittner R. *Theochem* **2002**, *147*, 589.
25. (a) Chapman, D. M.; Hester, R. E. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 3382. For other computational studies on the mechanisms of conformational interconversions in substituted heterocyclohexanes, see: (b) Gill, G.; Pawar, D. M.; Noe, E. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10726; (c) Bushweller, C. H. *In Conformational Behavior of Six-membered Rings*; Juaristi, E., Ed.; VCH Publishers: New York, **1995**; Chapter 2 and references therein. For computational studies on the mechanisms of conformational interconversions in unsubstituted heterocyclohexanes, see: (d) Freeman, F.; Kasner, M.



- L.; Hehre, W. J. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 10123; (e) Freeman, F.; Derek, E. *J. Comput. Chem.* **2003**, *24*, 909.
26. A competitive 1,6 transfer hydrogen translocation, which would generate a highly stabilized radical, has been ruled as it is kinetically disfavored in relation to the reduction, in agreement with experimental findings. Further details are provided in the **Supporting Information Available**.
27. (a) Motherwell, W. B.; Pennell, A. M. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 877; (b) da Mata, M. L. E. N.; Motherwell, W. B.; Ujjainwalla, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 137; (c) da Mata, M. L. E. N.; Motherwell, W. B.; Ujjainwalla, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 141.
28. An *ipso* radical substitution from precursors **24** has also been considered, but the results reveal an activation barrier 4.5 kcal mol<sup>-1</sup> higher than formation of **42<sub>R</sub>**. Further details are provided in the **Supporting Information Available**.
29. (a) *Gaussian 98*, Revision A.11, M. J. Frisch *et al.*, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **2001**. (b) *Gaussian 03*, Revision B.03, M. J. Frisch, M. J., et al., Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2003** (see **Supporting Information Available**).
30. Adamo, C.; Barone, V. *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 664.
31. (a) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789; (b) Becke, A. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
32. Gao, J. ; Ma, S.; Major, D. T.; Nam, K.; Pu, J.; Truhlar, D. G. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3188.
33. Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270.
34. (a) Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 363. (b) González, C.; Schlegel, H. B. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523.

35. (a) Barone, V.; Cossi, M. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 1995-2001. (b) Cossi, M.; Rega, N.; Scalmani, G.; Barone, V. *J. Comp. Chem.* **2003**, *24*, 669.
36. *NBO Version 3.1*; Glendening, E. D., Reed, A. E., Carpenter, J. E., Weinhold, F. For original literature, see: (a) Reed, A. E.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1983**, *78*, 4066; (b) Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899.

# Mechanistic analysis of some relevant reactions towards the synthesis of 7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives, and epibatidine analogues

Elena Soriano,\* Elena Gómez-Sánchez, José Marco-Contelles\*

*Laboratorio de Radicales Libres y Química Computacional (LRL/QC), IQOG (CSIC)  
C/Juan de la Cierva 3, 28006-Madrid, Spain*

## Supporting Information Available

### Contents

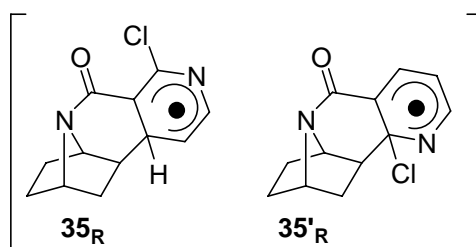
1. Additional results on the radical reactions of precursors <b>20-24</b> .....	S2
2. Alternative radical transformations .....	S5
3. Reference 29 .....	S7
4. Cartesian coordinates .....	S8

## 1. Additional results on the radical intramolecular cyclization of precursors 20-24

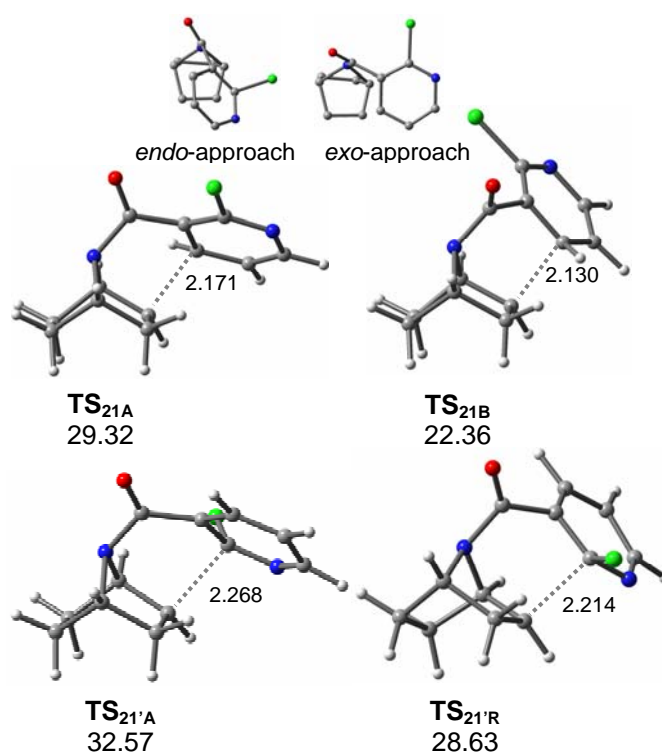
**Table S1.** Thermodynamic data (in kcal mol<sup>-1</sup>) in gas phase and in solution for the formation of reduced and cyclized adducts from the reactive radicals generated from **20-22**.

precursor	product	$\Delta H_{\text{gas}}^{\#}$	$\Delta H_{\text{gas}}$	$\Delta G_{\text{gas}}^{\#}$	$\Delta G_{\text{gas}}$	$\Delta G_{\text{sol}}^{\#}$	$\Delta G_{\text{sol}}$
<b>20<sub>R</sub></b>	Reduced product ( <b>31</b> )	6.08	-17.21	16.84	-14.39	<b>17.98</b>	-15.96
	Cyclization ( <b>32<sub>R</sub></b> )	20.06	10.32	22.27	12.61	<b>20.93</b>	11.22
<b>22<sub>R</sub></b>	Reduced product ( <b>36</b> )	5.12	-17.56	15.97	-14.02	<b>17.26</b>	-15.53
	Cyclization ( <b>37<sub>R</sub></b> )	24.76	-13.78	27.27	-10.96	<b>26.10</b>	-11.76
<b>21<sub>R</sub></b>	Reduced product ( <b>33</b> )	4.38	-18.83	16.51	-15.17	<b>17.57</b>	-16.10
	Cyclization ( <b>35<sub>R</sub></b> )	22.32	7.30	24.87	10.12	<b>22.36</b>	6.86
	Cyclization ( <b>35'<sub>R</sub></b> )	27.86	-2.61	30.62	-0.01	<b>28.63</b>	-2.55

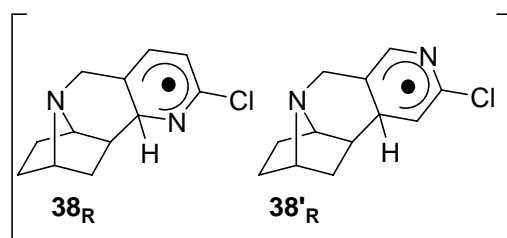
The intramolecular cyclization of **21<sub>R</sub>** may afford two kind of products, depending on the aromatic center trapped by the radical center, **35<sub>R</sub>** and **35'<sub>R</sub>** (Scheme S1), through the transition structures **TS<sub>21</sub>** and **TS<sub>21'</sub>**, respectively. They may proceed through four possible transition structures differing on the approach mode of the aromatic ring (Figure S1). Examination of the activation energy values in Figure S1 and Table S1 leads to the following conclusions: (a) an *exo*-type approach gives rise to transition structures showing lower energy values (**TS<sub>21B</sub>**, **TS<sub>21'B</sub>**) than the corresponding for the *endo*-type approach (**TS<sub>21A</sub>**, **TS<sub>21'A</sub>**); (b) formation of **35** is kinetic and thermodynamically favored over the formation of **35'**, so the presence of a heteroatom would inhibit the cyclization at its position.



Scheme S1

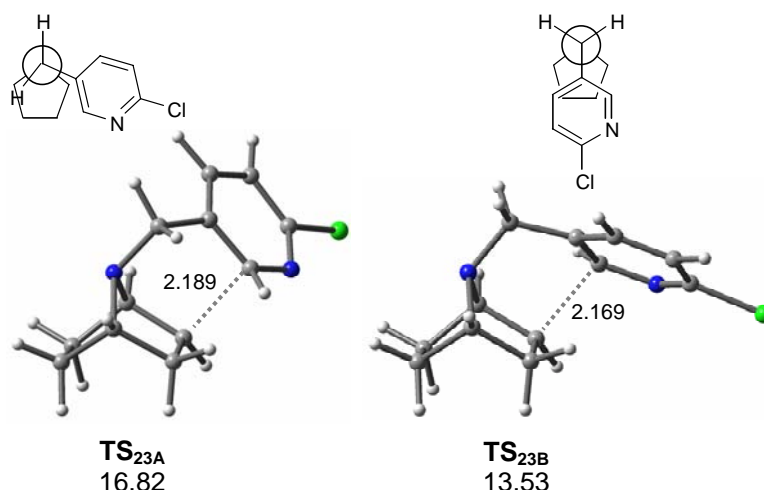


**Figure S1.** Alternative transition structures for the formation of cyclized adducts **35<sub>R</sub>**, (**TS<sub>21A</sub>** and **TS<sub>21B</sub>**) and **35'<sub>R</sub>** (**TS<sub>21'A</sub>** and **TS<sub>21'B</sub>**). Free-energy differences from the reactive radical **21<sub>R</sub>** are shown in kcal mol<sup>-1</sup>.



Scheme S2

Likewise, two cyclization paths may be envisioned for the heterocyclization of radical **23<sub>R</sub>**, driving to the cyclized radicals **38<sub>R</sub>** and **38'<sub>R</sub>** (Scheme S2). Since the halide atom is placed at the *para* position in both intermediates, it should be expected that both routes involve similar barriers (Table S2).



**Figure S2.** Transition structures for the cyclization to **38<sub>R</sub>**. Free-energy differences relative to **23<sub>R</sub>** are given in kcal mol<sup>-1</sup>.

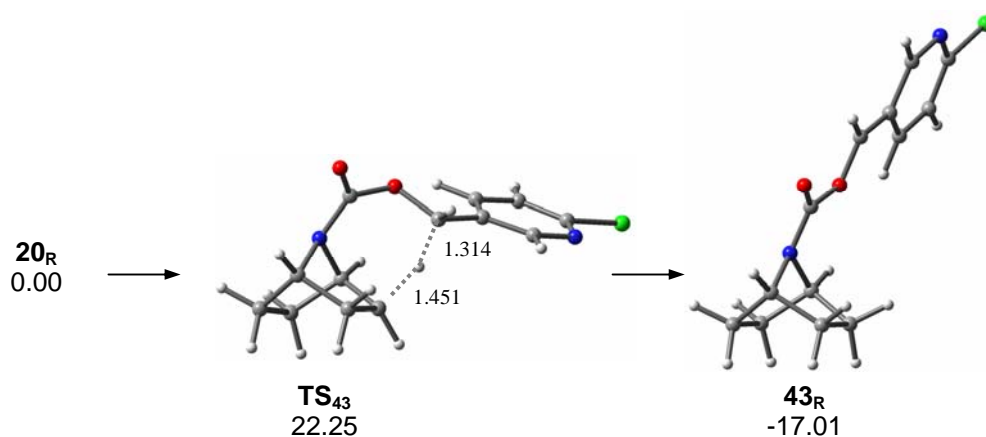
Radical **23<sub>R</sub>** shows a divergent trend regarding that seen for **21<sub>R</sub>**, i.e., the intramolecular cyclization to **38<sub>R</sub>** and **38'<sub>R</sub>** from an *endo*-type approach proceeds with a lower energetic cost than from the *exo*-route (Table S2). This contrasting outcome is due to favorable electrostatic interactions between the H(C3) and the  $\pi$ -cloud of the incoming aromatic ring in a *staggered* conformation of the methylene tether (Figure S2).

**Table S2.** Thermodynamic data (in kcal mol<sup>-1</sup>) in gas phase and in solution for the formation of reduced and cyclized adducts from the reactive radicals generated for **23-24**.

precursor	product	$\Delta H_{\text{gas}}^{\#}$	$\Delta H_{\text{gas}}$	$\Delta G_{\text{gas}}^{\#}$	$\Delta G_{\text{gas}}$	$\Delta G_{\text{sol}}^{\#}$	$\Delta G_{\text{sol}}$
<b>23<sub>R</sub></b>	Reduced product ( <b>3</b> )	7.39	-18.02	18.42	-13.98	<b>21.00</b>	-14.45
	Cyclization ( <b>38<sub>R</sub></b> ) <i>exo</i>	16.04	-2.13	18.72	0.57	<b>16.82</b>	-1.68
	Cyclization ( <b>38<sub>R</sub></b> ) <i>endo</i>	12.79	-4.88	15.62	-2.11	<b>13.53</b>	-4.36
	Cyclization ( <b>38'<sub>R</sub></b> ) <i>exo</i>	17.09	2.28	19.80	5.06	<b>17.36</b>	2.30
	Cyclization ( <b>38'<sub>R</sub></b> ) <i>endo</i>	13.62	-0.80	16.52	2.05	<b>14.00</b>	-0.72
<b>24<sub>R</sub></b>	Reduced product ( <b>39</b> )	6.43	-17.02	17.69	-13.93	<b>18.70</b>	-13.31
	Cyclization ( <b>40<sub>R</sub></b> )	11.09	-5.17	13.23	-2.67	<b>7.23</b>	-8.11

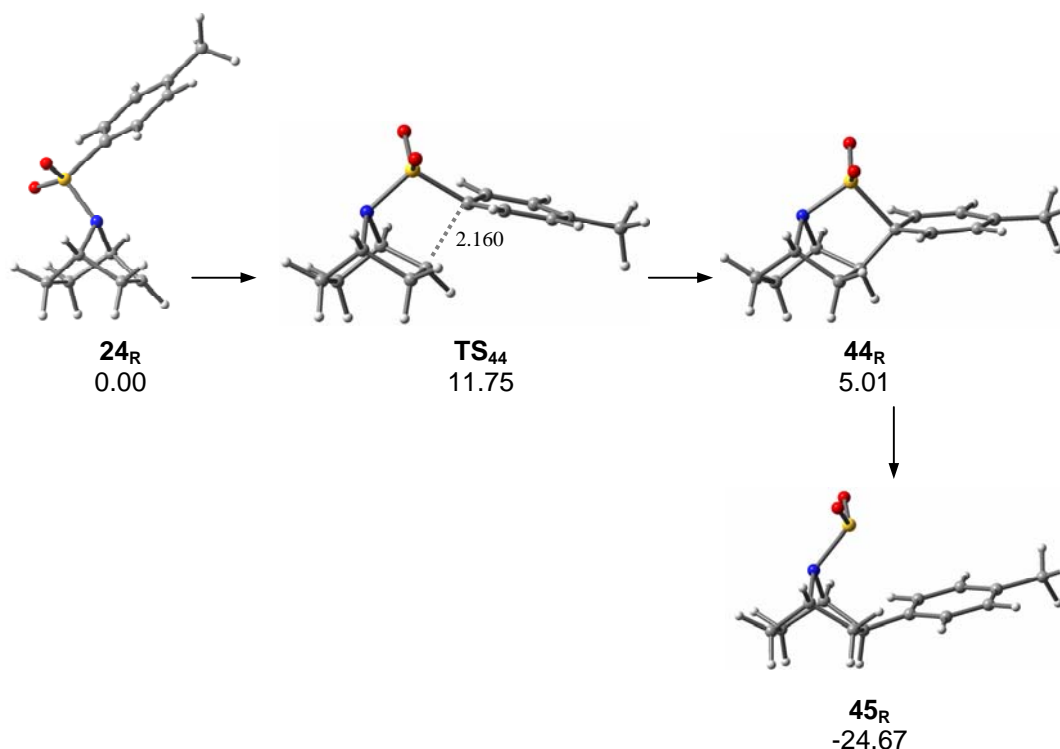
## 2. Alternative radical transformations

In spite of experimental evidences did not indicated other plausible transformations, some competitive pathways can be envisaged from precursors **20-24**. Thus, for radical **20<sub>R</sub>** a 1,6-hydrogen transfer would generate a highly stabilized radical species **43<sub>R</sub>** through the transition structure **TS<sub>43</sub>** (Figure S3). This intramolecular step, however, shows an activation barrier 4.27 kcal mol<sup>-1</sup> higher than the intermolecular process (reduction), because of the structural distortion still needed to reach the transition state.



**Figure S3.** Optimized structures for the 1,6-hydrogen migration step to form the radical **43<sub>R</sub>**. Free-energy differences relative to **20<sub>R</sub>** are given in kcal mol<sup>-1</sup>.

On the other hand, an *ipso* radical substitution from precursors **24** appears as a possible reaction under free-radical conditions (Figure S4).



**Figure S4.** Optimized structures for the *ipso* radical substitution from **24<sub>R</sub>**. Free-energy differences relative to **20<sub>R</sub>** are given in kcal mol<sup>-1</sup>.

Calculations have revealed that the trapping of the *ipso* carbon by the radical center (Figure S4) is kinetically viable since it involves a relatively low activation barrier, 11.75 kcal mol<sup>-1</sup>. However, this value is 4.5 kcal mol<sup>-1</sup> higher than that computed for the less strained cyclization over the neighbouring carbon (**TS<sub>24</sub>**). The formation of **44<sub>R</sub>** is endothermic (by 5.01 kcal mol<sup>-1</sup>) mostly due to the annular tension on the spirocyclic adduct, as suggested by the N pyramidalization (+7.0°), lengthening of the S-C bond (+0.063 Å) and the closing of the bond angle N-S-C (-2.1°) from **24<sub>R</sub>**. This intermediate may evolve to the *ipso* substituted adduct (**45<sub>R</sub>**) (Figure S4) or to the known tricycle **40<sub>R</sub>**. The formation of **45<sub>R</sub>** appears as a barrierless process from **44<sub>R</sub>**, probably because of the tension released. In any case, the preferential formation of **40<sub>R</sub>** takes place through the lowest energy transition structure **TS<sub>24</sub>**.

In summary, while this process to **45<sub>R</sub>** is kinetically viable under the reaction conditions, it would be disfavored over the formation of the cyclized product **40<sub>R</sub>**, in agreement with the experimental observations.



### 3. Reference 29

*Gaussian 03*, Revision B.03, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. González, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2003**.

## 4. Cartesian coordinates

6ax

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-2.811420	0.924059	-0.375474
2	6	0	-3.643944	0.146266	-1.399034
3	6	0	-3.999037	-1.239730	-0.940263
4	6	0	-3.878115	-1.646495	0.323367
5	6	0	-3.377947	-0.758489	1.423425
6	6	0	-3.409123	0.713979	1.019553
7	1	0	-4.377767	-1.925339	-1.694984
8	1	0	-4.560783	0.712019	-1.615622
9	1	0	-3.104987	0.099730	-2.355931
10	1	0	-3.978065	-0.908936	2.329044
11	1	0	-2.352830	-1.052462	1.685137
12	1	0	-4.446459	1.068726	0.996234
13	1	0	-2.891541	1.326645	1.765629
14	1	0	-2.872817	1.999853	-0.625615
15	1	0	-4.139059	-2.669658	0.584671
16	7	0	-1.426600	0.459940	-0.420526
17	1	0	-1.148645	0.332183	-1.389376
18	6	0	-0.474963	1.344088	0.222929
19	1	0	-0.743650	1.423412	1.283755
20	1	0	-0.504510	2.378061	-0.171259
21	6	0	0.933712	0.817010	0.119852
22	6	0	2.032853	1.674598	0.053487
23	6	0	1.200468	-0.552338	0.108148
24	6	0	3.316755	1.154071	-0.008746
25	1	0	1.885586	2.751226	0.047217
26	1	0	0.378164	-1.260525	0.143623
27	6	0	3.439676	-0.233344	-0.008636
28	1	0	4.191522	1.789792	-0.062934
29	7	0	2.428612	-1.073206	0.044100
30	17	0	5.039898	-0.931407	-0.089192

6eq

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-2.592885	0.088459	-0.326078
2	6	0	-3.113524	0.666370	0.992515
3	6	0	-4.613799	0.643345	1.070384
4	6	0	-5.386591	-0.061362	0.243091
5	6	0	-4.836105	-0.943782	-0.839237
6	6	0	-3.342714	-1.200824	-0.651293
7	1	0	-5.073711	1.249296	1.847763
8	1	0	-2.675591	0.091069	1.820829
9	1	0	-2.766140	1.698520	1.124285
10	1	0	-5.378432	-1.896919	-0.854819
11	1	0	-5.023099	-0.483889	-1.820637
12	1	0	-3.184093	-1.906868	0.172157
13	1	0	-2.924214	-1.662765	-1.554328
14	1	0	-6.468351	-0.010794	0.344885
15	7	0	-1.163908	-0.193785	-0.245279
16	1	0	-0.893466	-0.739908	-1.059414

17	6	0	-0.314105	0.982010	-0.180868
18	1	0	-0.563475	1.534286	0.733204
19	1	0	-0.481332	1.688493	-1.015698
20	6	0	1.145013	0.606524	-0.133894
21	6	0	2.124822	1.381744	-0.755060
22	6	0	1.579904	-0.524853	0.557602
23	6	0	3.460678	1.020105	-0.658682
24	1	0	1.844154	2.268511	-1.316857
25	1	0	0.853943	-1.167930	1.045852
26	6	0	3.755426	-0.131725	0.066532
27	1	0	4.246623	1.597505	-1.129034
28	7	0	2.859442	-0.892420	0.658520
29	17	0	5.425625	-0.625553	0.210853
30	1	0	-2.813908	0.823164	-1.125458

## 8ax

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-1.426791	-1.386742	0.966198
2	6	0	-2.722640	-0.574560	1.081402
3	6	0	-3.711436	-0.830842	-0.021406
4	6	0	-3.578891	-1.802357	-0.927643
5	6	0	-2.423372	-2.760541	-0.924078
6	6	0	-1.727033	-2.792209	0.433661
7	1	0	-4.578101	-0.174082	-0.057901
8	1	0	-3.192255	-0.826123	2.042063
9	1	0	-2.496336	0.496061	1.146821
10	1	0	-2.771817	-3.765929	-1.188475
11	1	0	-1.706638	-2.484159	-1.711740
12	1	0	-2.380578	-3.291586	1.159679
13	1	0	-0.796896	-3.363999	0.391383
14	1	0	-0.990859	-1.492501	1.962128
15	1	0	-4.330611	-1.916527	-1.705724
16	7	0	-0.394567	-0.710947	0.159056
17	6	0	0.894612	-1.099218	0.396740
18	8	0	1.203067	-1.943767	1.222043
19	8	0	1.758100	-0.426023	-0.388277
20	6	0	3.192411	-0.665002	-0.295580
21	6	0	-0.709883	0.303599	-0.830393
22	1	0	-1.717635	0.107071	-1.204810
23	1	0	-0.031021	0.175062	-1.676999
24	6	0	-0.626417	1.742751	-0.354832
25	6	0	-0.067196	2.099126	0.870952
26	6	0	-1.110774	2.754492	-1.188740
27	6	0	0.007690	3.436126	1.255558
28	1	0	0.305868	1.325171	1.533605
29	6	0	-1.033816	4.089562	-0.809825
30	1	0	-1.553199	2.491818	-2.146765
31	6	0	-0.472409	4.436163	0.417108
32	1	0	0.444616	3.694350	2.215372
33	1	0	-1.416480	4.860872	-1.471170
34	1	0	-0.413377	5.477635	0.716729
35	6	0	3.755644	0.292807	-1.338500
36	1	0	4.846608	0.223156	-1.362450
37	1	0	3.371083	0.049792	-2.332945
38	1	0	3.476452	1.323247	-1.103129
39	6	0	3.697845	-0.296928	1.095557
40	1	0	3.288882	-0.968758	1.850180

41	1	0	4.789895	-0.361955	1.117845
42	1	0	3.413748	0.731124	1.339686
43	6	0	3.513864	-2.109679	-0.662314
44	1	0	4.598969	-2.243049	-0.708626
45	1	0	3.103833	-2.799926	0.074607
46	1	0	3.100028	-2.351091	-1.646081

# 8eq

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-1.426791	-1.386742	0.966198
2	6	0	-2.722640	-0.574560	1.081402
3	6	0	-3.711436	-0.830842	-0.021406
4	6	0	-3.578891	-1.802357	-0.927643
5	6	0	-2.423372	-2.760541	-0.924078
6	6	0	-1.727033	-2.792209	0.433661
7	1	0	-4.578101	-0.174082	-0.057901
8	1	0	-3.192255	-0.826123	2.042063
9	1	0	-2.496336	0.496061	1.146821
10	1	0	-2.771817	-3.765929	-1.188475
11	1	0	-1.706638	-2.484159	-1.711740
12	1	0	-2.380578	-3.291586	1.159679
13	1	0	-0.796896	-3.363999	0.391383
14	1	0	-0.990859	-1.492501	1.962128
15	1	0	-4.330611	-1.916527	-1.705724
16	7	0	-0.394567	-0.710947	0.159056
17	6	0	0.894612	-1.099218	0.396740
18	8	0	1.203067	-1.943767	1.222043
19	8	0	1.758100	-0.426023	-0.388277
20	6	0	3.192411	-0.665002	-0.295580
21	6	0	-0.709883	0.303599	-0.830393
22	1	0	-1.717635	0.107071	-1.204810
23	1	0	-0.031021	0.175062	-1.676999
24	6	0	-0.626417	1.742751	-0.354832
25	6	0	-0.067196	2.099126	0.870952
26	6	0	-1.110774	2.754492	-1.188740
27	6	0	0.007690	3.436126	1.255558
28	1	0	0.305868	1.325171	1.533605
29	6	0	-1.033816	4.089562	-0.809825
30	1	0	-1.553199	2.491818	-2.146765
31	6	0	-0.472409	4.436163	0.417108
32	1	0	0.444616	3.694350	2.215372
33	1	0	-1.416480	4.860872	-1.471170
34	1	0	-0.413377	5.477635	0.716729
35	6	0	3.755644	0.292807	-1.338500
36	1	0	4.846608	0.223156	-1.362450
37	1	0	3.371083	0.049792	-2.332945
38	1	0	3.476452	1.323247	-1.103129
39	6	0	3.697845	-0.296928	1.095557
40	1	0	3.288882	-0.968758	1.850180
41	1	0	4.789895	-0.361955	1.117845
42	1	0	3.413748	0.731124	1.339686
43	6	0	3.513864	-2.109679	-0.662314
44	1	0	4.598969	-2.243049	-0.708626
45	1	0	3.103833	-2.799926	0.074607
46	1	0	3.100028	-2.351091	-1.646081

**28ax**

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	2.616496	-0.753881	-0.425667
2	6	0	3.758685	-1.382140	-1.226634
3	6	0	5.086911	-1.201797	-0.543820
4	6	0	5.209546	-0.872553	0.744607
5	6	0	4.038133	-0.662468	1.660917
6	6	0	2.728731	-1.159120	1.048141
7	1	0	5.978864	-1.352236	-1.147490
8	1	0	3.553446	-2.451666	-1.367633
9	1	0	3.782376	-0.945381	-2.232108
10	1	0	4.220192	-1.169218	2.616068
11	1	0	3.958304	0.405344	1.910084
12	1	0	2.685348	-2.253374	1.105736
13	1	0	1.869655	-0.772958	1.604340
14	1	0	1.659846	-1.094287	-0.827529
15	1	0	6.202180	-0.740525	1.169528
16	7	0	2.664569	0.692861	-0.601805
17	1	0	3.571994	1.130291	-0.662685
18	6	0	-0.640050	1.781673	0.044439
19	1	0	-0.650003	2.549589	-0.734817
20	1	0	-0.530434	2.296443	1.003402
21	6	0	-1.887241	0.951216	0.016833
22	6	0	-2.158010	0.064618	-1.028762
23	6	0	-2.842864	1.056080	1.022198
24	6	0	-3.340201	-0.656330	-1.028057
25	1	0	-1.440522	-0.063230	-1.832808
26	7	0	-3.992357	0.376822	1.037774
27	1	0	-2.680216	1.722719	1.866386
28	6	0	-4.216194	-0.446826	0.037651
29	1	0	-3.586336	-1.354596	-1.818039
30	17	0	-5.719362	-1.332914	0.069075
31	6	0	1.652115	1.567198	-0.383218
32	8	0	1.759464	2.776514	-0.393495
33	8	0	0.477113	0.917339	-0.170286

**28eq**

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	3.565337	0.066078	0.121653
2	6	0	3.888569	-1.142914	-0.762286
3	6	0	5.368830	-1.364481	-0.889984
4	6	0	6.268749	-0.787903	-0.091993
5	6	0	5.903968	0.125338	1.042899
6	6	0	4.416676	0.048110	1.388464
7	1	0	5.702439	-2.025970	-1.686166
8	1	0	3.409347	-2.040795	-0.343527
9	1	0	3.437862	-0.995513	-1.750693
10	1	0	6.504247	-0.120652	1.927142
11	1	0	6.174858	1.158653	0.782661
12	1	0	4.220702	-0.882430	1.938792
13	1	0	4.127894	0.877630	2.041483
14	1	0	7.327592	-0.974225	-0.256748
15	7	0	2.154844	0.136444	0.450578
16	1	0	1.777536	-0.485022	1.149616

17	6	0	1.273080	0.853734	-0.284046
18	8	0	1.543883	1.585689	-1.213713
19	8	0	0.011485	0.645933	0.183714
20	6	0	-1.005785	1.405269	-0.468261
21	1	0	-1.019635	2.422374	-0.063548
22	1	0	-0.762840	1.481131	-1.532189
23	6	0	-2.323349	0.725370	-0.246767
24	6	0	-2.484486	-0.648314	-0.443513
25	6	0	-3.449461	1.447281	0.135505
26	6	0	-3.729967	-1.225838	-0.261373
27	1	0	-1.634235	-1.259645	-0.727445
28	7	0	-4.660193	0.911700	0.308338
29	1	0	-3.380309	2.518001	0.315636
30	6	0	-4.777341	-0.382980	0.111334
31	1	0	-3.895769	-2.286617	-0.401100
32	17	0	-6.362789	-1.074510	0.345100
33	1	0	3.783312	0.977281	-0.442836

## 29ax

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-2.112406	-1.152138	0.362509
2	6	0	-2.980563	-0.494960	1.435163
3	6	0	-3.450620	0.871198	1.016187
4	6	0	-3.423636	1.298658	-0.248805
5	6	0	-2.940411	0.461122	-1.397812
6	6	0	-2.771695	-1.008291	-1.012852
7	1	0	-3.826376	1.527951	1.797365
8	1	0	-3.844190	-1.141304	1.641317
9	1	0	-2.421079	-0.435676	2.376661
10	1	0	-3.638390	0.549754	-2.238970
11	1	0	-1.988114	0.868014	-1.766648
12	1	0	-3.753533	-1.494812	-0.969775
13	1	0	-2.177055	-1.542506	-1.758866
14	1	0	-1.966920	-2.211352	0.585975
15	1	0	-3.761344	2.307195	-0.477540
16	7	0	-0.786939	-0.545840	0.381685
17	1	0	-0.716286	0.434798	0.608952
18	6	0	0.299415	-1.219578	-0.046954
19	8	0	0.246278	-2.387031	-0.419655
20	6	0	1.649490	-0.535861	0.010893
21	6	0	2.735568	-1.415988	0.051103
22	6	0	1.986664	0.826446	0.000156
23	6	0	4.035872	-0.941599	0.108323
24	1	0	2.510185	-2.476034	0.025777
25	7	0	3.214280	1.300289	0.044394
26	6	0	4.223785	0.434156	0.107917
27	1	0	4.881422	-1.618425	0.147162
28	1	0	5.218127	0.869747	0.152244
29	17	0	0.765480	2.084634	-0.121409

## 29eq

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z

1	6	0	-2.017847	-0.309910	0.194332
2	6	0	-2.586176	-0.098722	-1.212614
3	6	0	-4.086890	-0.156713	-1.217628
4	6	0	-4.829695	-0.072919	-0.112810
5	6	0	-4.251415	0.116184	1.260406
6	6	0	-2.780593	0.530205	1.214413
7	1	0	-4.572884	-0.281931	-2.182518
8	1	0	-2.243974	0.870403	-1.604066
9	1	0	-2.170243	-0.859995	-1.881571
10	1	0	-4.830896	0.868976	1.808493
11	1	0	-4.361349	-0.814370	1.835505
12	1	0	-2.710488	1.589471	0.931667
13	1	0	-2.321791	0.427307	2.203376
14	1	0	-5.912284	-0.146695	-0.187643
15	7	0	-0.597135	-0.010934	0.255285
16	1	0	-0.314839	0.938209	0.446063
17	6	0	0.335162	-0.924390	-0.087596
18	8	0	0.048256	-2.071519	-0.410725
19	6	0	1.796573	-0.539433	0.011312
20	6	0	2.665707	-1.625492	0.156958
21	6	0	2.418709	0.717144	-0.048906
22	6	0	4.033645	-1.434673	0.264349
23	1	0	2.219702	-2.613408	0.171846
24	7	0	3.715855	0.922058	0.041959
25	6	0	4.512300	-0.132499	0.206468
26	1	0	4.711621	-2.271567	0.384745
27	1	0	5.573810	0.084786	0.286221
28	17	0	1.504685	2.197623	-0.307516
29	1	0	-2.119998	-1.369189	0.448656

### 30ax

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	2.444892	-0.106796	0.758594
2	6	0	3.400014	-0.776540	-0.235976
3	6	0	3.806952	0.171832	-1.329787
4	6	0	3.662786	1.497542	-1.247407
5	6	0	3.106602	2.198787	-0.040435
6	6	0	2.985462	1.263979	1.163903
7	1	0	4.229076	-0.264255	-2.232197
8	1	0	4.290245	-1.136702	0.298282
9	1	0	2.924039	-1.665953	-0.663300
10	1	0	3.741530	3.055829	0.214828
11	1	0	2.124970	2.631521	-0.282954
12	1	0	3.975608	1.113235	1.609615
13	1	0	2.342505	1.705245	1.930573
14	1	0	2.322486	-0.732061	1.645213
15	1	0	3.958029	2.120152	-2.089339
16	16	0	0.064932	-1.255126	0.258896
17	8	0	0.241139	-2.131795	-0.899996
18	8	0	0.193036	-1.798461	1.606825
19	6	0	-1.511289	-0.454814	0.076082
20	6	0	-2.303453	-0.762527	-1.025273
21	6	0	-1.953761	0.431303	1.053887
22	6	0	-3.550330	-0.162379	-1.149259
23	1	0	-1.937993	-1.465653	-1.764892
24	6	0	-3.202100	1.022577	0.912774
25	1	0	-1.325738	0.653026	1.909253

26	6	0	-4.017895	0.737366	-0.186885
27	1	0	-4.172493	-0.398872	-2.007669
28	1	0	-3.552531	1.716471	1.670936
29	7	0	1.090322	0.073762	0.197970
30	1	0	1.127854	0.411707	-0.762699
31	6	0	-5.369539	1.378227	-0.336253
32	1	0	-5.431699	1.958237	-1.262934
33	1	0	-6.161512	0.623186	-0.374969
34	1	0	-5.588984	2.051274	0.495701

### 30eq

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-2.311731	0.095899	-0.173913
2	6	0	-2.641441	-1.152819	0.641381
3	6	0	-4.121277	-1.400726	0.702252
4	6	0	-5.001396	-0.814516	-0.110548
5	6	0	-4.605515	0.139711	-1.200290
6	6	0	-3.102730	0.100371	-1.478915
7	1	0	-4.473962	-2.091690	1.464475
8	1	0	-2.127800	-2.012187	0.187835
9	1	0	-2.226668	-1.044934	1.647605
10	1	0	-5.155785	-0.093068	-2.120028
11	1	0	-4.909530	1.159983	-0.925910
12	1	0	-2.854406	-0.807252	-2.043316
13	1	0	-2.814719	0.960604	-2.095316
14	1	0	-6.062954	-1.020641	0.005431
15	16	0	0.104864	0.982133	0.591094
16	8	0	0.133106	2.409163	0.272928
17	8	0	-0.299858	0.543977	1.921679
18	6	0	1.705169	0.319156	0.194315
19	6	0	2.685137	1.169174	-0.309293
20	6	0	1.975413	-1.024644	0.435774
21	6	0	3.947427	0.657293	-0.582432
22	1	0	2.450330	2.214089	-0.476227
23	6	0	3.242069	-1.519032	0.155352
24	1	0	1.201806	-1.671502	0.833918
25	6	0	4.246188	-0.689476	-0.354447
26	1	0	4.715550	1.316335	-0.976773
27	1	0	3.457618	-2.567249	0.339158
28	7	0	-0.865769	0.135574	-0.490813
29	1	0	-0.694317	0.514485	-1.419634
30	6	0	5.623644	-1.222819	-0.634066
31	1	0	5.970193	-0.929228	-1.629580
32	1	0	6.348046	-0.831024	0.088535
33	1	0	5.651964	-2.313156	-0.573501
34	1	0	-2.604531	0.982732	0.403631

### 15 conformer A

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	2.752898	-0.309378	1.315028
2	1	0	3.098828	-1.119440	1.983084
3	1	0	2.600725	0.572059	1.951364



4	6	0	3.833157	-0.008643	0.297446
5	6	0	3.615908	0.932686	-0.719320
6	6	0	5.073783	-0.652252	0.362296
7	1	0	2.654564	1.433423	-0.782049
8	6	0	6.080537	-0.363230	-0.562928
9	1	0	5.255457	-1.386668	1.143093
10	6	0	5.853848	0.573694	-1.571203
11	1	0	7.037096	-0.873345	-0.496484
12	1	0	1.656649	-1.330681	-0.053691
13	7	0	1.479803	-0.635330	0.666729
14	6	0	0.433108	-1.132441	1.565401
15	6	0	-0.124170	-0.017056	2.466944
16	6	0	-0.715460	-1.721163	0.729972
17	1	0	0.822462	-1.938517	2.216342
18	6	0	-0.859296	1.057604	1.654943
19	1	0	0.673606	0.448178	3.055813
20	1	0	-0.808538	-0.477366	3.192121
21	6	0	-1.454120	-0.656142	-0.088034
22	1	0	-0.338347	-2.495815	0.052730
23	1	0	-1.426057	-2.215611	1.402506
24	6	0	-1.984280	0.449560	0.812335
25	1	0	-0.151839	1.564828	0.991470
26	1	0	-1.283141	1.816555	2.319499
27	1	0	-0.809608	-0.235556	-0.859343
28	1	0	-2.783633	0.061571	1.448268
29	35	0	-2.828638	1.892306	-0.219430
30	35	0	-2.895879	-1.559889	-1.072105
31	6	0	4.616770	1.220059	-1.647049
32	1	0	4.432442	1.950748	-2.429344
33	1	0	6.632691	0.798580	-2.293761

## 15 conformer B

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	2.411641	0.771996	-0.066991
2	1	0	2.383036	1.741057	0.463503
3	1	0	2.089235	0.982160	-1.094523
4	6	0	3.831131	0.258985	-0.095131
5	6	0	4.099128	-1.073397	-0.420256
6	6	0	4.900943	1.111582	0.180401
7	1	0	3.266465	-1.739467	-0.620824
8	6	0	6.212965	0.649860	0.122397
9	1	0	4.704714	2.147600	0.444269
10	6	0	6.470734	-0.677801	-0.204406
11	1	0	7.033192	1.326831	0.340297
12	1	0	1.843836	-0.461154	1.425300
13	7	0	1.501428	-0.210716	0.501459
14	6	0	0.117415	0.230822	0.615738
15	6	0	-0.619486	-0.679176	1.598331
16	6	0	-0.565982	0.179328	-0.753696
17	6	0	-2.099249	-0.326840	1.709583
18	1	0	-0.155631	-0.605893	2.589367
19	1	0	-0.508793	-1.717938	1.266151
20	6	0	-2.052929	0.483230	-0.691645
21	1	0	-0.094033	0.866914	-1.460157
22	1	0	-0.450884	-0.834260	-1.156258
23	6	0	-2.796071	-0.325561	0.359262
24	1	0	-2.214342	0.682595	2.123969

25	1	0	-2.613426	-1.014748	2.385703
26	6	0	5.408941	-1.538162	-0.473099
27	1	0	5.601956	-2.576352	-0.725624
28	1	0	7.492620	-1.041496	-0.245501
29	1	0	0.051748	1.270045	0.987775
30	35	0	-2.929009	-2.177745	-0.333973
31	35	0	-2.342349	2.397349	-0.245609
32	1	0	-2.524462	0.375434	-1.666971
33	1	0	-3.832787	-0.001673	0.435785

### TS<sub>isom</sub>

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	0.125459	-0.341763	0.145065
2	6	0	-0.727956	0.042428	-1.067386
3	6	0	-2.200987	0.053057	-0.794043
4	6	0	-2.725926	-0.025343	0.531033
5	6	0	-1.829769	-0.011804	1.733032
6	6	0	-0.386659	0.371199	1.399015
7	1	0	-2.893331	0.061120	-1.623916
8	1	0	-0.439545	1.043075	-1.405669
9	1	0	-0.547891	-0.644540	-1.900801
10	1	0	-2.254948	0.683365	2.462348
11	1	0	-1.882369	-1.007401	2.184299
12	1	0	-0.317447	1.451262	1.237380
13	1	0	0.243667	0.129599	2.259183
14	1	0	-3.798521	-0.056122	0.658996
15	7	0	1.503666	0.033755	-0.144756
16	6	0	2.497748	-0.602593	0.709311
17	1	0	2.395576	-1.702191	0.737753
18	1	0	2.337471	-0.255354	1.737365
19	35	0	-2.667845	-2.333541	-0.298356
20	35	0	-2.744113	2.333089	-0.152672
21	6	0	3.898692	-0.240349	0.280408
22	6	0	4.906934	-1.204474	0.254943
23	6	0	4.212685	1.072876	-0.080888
24	6	0	6.206347	-0.866074	-0.113281
25	1	0	4.672524	-2.231016	0.524346
26	1	0	3.426155	1.820368	-0.074301
27	6	0	6.510585	0.443827	-0.469738
28	1	0	6.978695	-1.628736	-0.128367
29	1	0	0.018524	-1.430006	0.295098
30	1	0	1.719357	-0.214221	-1.107260
31	6	0	5.508664	1.411636	-0.454421
32	1	0	5.738284	2.435337	-0.733813
33	1	0	7.521768	0.709259	-0.761640

### 15 conformer D

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	7	0	-1.043730	-0.974642	0.139434
2	6	0	-2.024461	-0.494086	1.095883
3	1	0	-1.774652	0.491166	1.525063
4	1	0	-2.037307	-1.203028	1.935942
5	6	0	-3.407301	-0.415346	0.489915

6	6	0	-4.295445	0.584420	0.889204
7	6	0	-3.831364	-1.352607	-0.454418
8	6	0	-5.584245	0.643271	0.367240
9	1	0	-3.972522	1.327665	1.613776
10	1	0	-3.133066	-2.118344	-0.775112
11	6	0	-5.999145	-0.296119	-0.571888
12	1	0	-6.261290	1.429049	0.687910
13	1	0	-0.947143	-0.277843	-0.592516
14	6	0	-5.116931	-1.292436	-0.982484
15	1	0	-5.431640	-2.026406	-1.718278
16	1	0	-7.001592	-0.248960	-0.985691
17	6	0	0.259488	-1.312597	0.695464
18	6	0	1.138117	-1.947237	-0.388341
19	6	0	1.037849	-0.177877	1.398785
20	1	0	0.067708	-2.076136	1.460230
21	6	0	1.701265	-0.923137	-1.372500
22	1	0	0.548011	-2.694891	-0.925078
23	1	0	1.977092	-2.466085	0.088530
24	6	0	1.690292	0.828826	0.465567
25	1	0	0.408795	0.346584	2.122732
26	1	0	1.859138	-0.633387	1.967073
27	6	0	2.466638	0.188871	-0.675339
28	1	0	0.894270	-0.444369	-1.942071
29	1	0	2.352826	-1.408859	-2.103659
30	1	0	2.320182	1.528052	1.012985
31	1	0	2.820040	0.944889	-1.374546
32	35	0	0.332399	2.023798	-0.365265
33	35	0	4.136422	-0.533806	0.116240

#### 15 conformer E

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	0.628401	-0.416402	-0.337598
2	6	0	-0.289289	0.792799	-0.140299
3	6	0	-1.749720	0.454689	-0.412807
4	6	0	-2.212495	-0.695359	0.462190
5	6	0	-1.309041	-1.909383	0.275644
6	6	0	0.152952	-1.562682	0.555212
7	1	0	-1.913690	0.211761	-1.464335
8	1	0	-0.180380	1.152037	0.889271
9	1	0	0.011010	1.614717	-0.799138
10	1	0	-1.650915	-2.712700	0.933647
11	1	0	-1.420235	-2.276346	-0.751604
12	1	0	0.287875	-1.261585	1.601324
13	1	0	0.764017	-2.457500	0.400703
14	7	0	1.988550	-0.015017	-0.012771
15	6	0	3.020599	-0.950660	-0.436210
16	1	0	2.933409	-1.229828	-1.502185
17	1	0	2.894249	-1.879889	0.132980
18	35	0	-4.056343	-1.201442	0.031299
19	35	0	-2.833897	2.058616	-0.097813
20	6	0	4.400596	-0.397639	-0.176755
21	6	0	5.421714	-0.564429	-1.112883
22	6	0	4.683142	0.275384	1.015150
23	6	0	6.702580	-0.079280	-0.863563
24	1	0	5.211928	-1.077672	-2.047687
25	1	0	3.886637	0.416908	1.738329
26	6	0	6.975309	0.588377	0.326092

27	1	0	7.484980	-0.216723	-1.603392
28	1	0	0.543059	-0.750174	-1.391813
29	1	0	2.181594	0.884174	-0.446247
30	6	0	5.960491	0.765854	1.263580
31	1	0	6.165208	1.288184	2.193073
32	1	0	7.971759	0.972155	0.520724
33	1	0	-2.243376	-0.381119	1.507219

### TS<sub>cycl</sub>

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-1.026737	-2.687564	1.006303
2	6	0	-0.239182	-2.007092	1.343525
3	6	0	1.170842	-0.580369	-0.146538
4	6	0	0.355632	0.322293	2.008353
5	6	0	1.462670	0.439849	0.932939
6	6	0	-0.732447	-0.563306	1.390445
7	6	0	0.965069	-1.996704	0.366584
8	1	0	0.751605	-0.135571	2.919116
9	1	0	0.046796	-2.336793	2.345511
10	1	0	1.277116	-0.341358	-1.189615
11	1	0	-0.027624	1.308032	2.279739
12	1	0	-1.708084	-0.446405	1.871844
13	35	0	3.673750	-0.958059	-0.713039
14	35	0	1.470799	2.236059	0.134715
15	1	0	2.468324	0.305225	1.317825
16	1	0	1.883825	-2.317373	0.855475
17	1	0	0.822637	-2.668205	-0.482208
18	7	0	-0.724798	-0.139464	-0.015561
19	6	0	-1.649930	-0.753208	-0.976655
20	1	0	-1.346232	-0.397253	-1.965904
21	1	0	-1.496383	-1.833761	-0.963600
22	6	0	-3.094201	-0.410847	-0.705780
23	6	0	-3.596989	0.842653	-1.066131
24	6	0	-3.940304	-1.319168	-0.067080
25	6	0	-4.915850	1.183002	-0.787647
26	1	0	-2.954640	1.554007	-1.579733
27	6	0	-5.261997	-0.981594	0.211416
28	1	0	-3.566625	-2.303051	0.203763
29	6	0	-5.750876	0.270813	-0.146460
30	1	0	-5.295043	2.157233	-1.078314
31	1	0	-5.910171	-1.699534	0.703291
32	1	0	-6.781653	0.534035	0.066827
33	1	0	-0.757348	0.876661	-0.101874

### 17

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-2.324106	0.413407	0.252370
2	6	0	-0.200693	1.171778	1.048098
3	6	0	-1.335781	2.538923	-0.561629
4	6	0	-0.482707	2.657904	0.724571
5	6	0	-1.366184	1.002421	-0.785798
6	6	0	-1.499522	0.524881	1.555910

7	1	0	-2.336886	2.967298	-0.458211
8	1	0	-3.287053	0.919750	0.284778
9	1	0	-0.860416	3.035606	-1.412180
10	1	0	-1.565413	0.685851	-1.809901
11	1	0	-2.008506	1.127047	2.313539
12	1	0	-1.301540	-0.461711	1.975439
13	1	0	0.668020	0.991217	1.682364
14	1	0	0.444791	3.208332	0.543903
15	6	0	1.095043	0.812760	-1.048445
16	1	0	1.321208	1.889853	-1.132758
17	1	0	0.892810	0.462051	-2.068604
18	6	0	2.308292	0.092190	-0.507099
19	6	0	2.202214	-1.232006	-0.072645
20	6	0	3.551709	0.721215	-0.457649
21	1	0	1.228208	-1.710487	-0.097636
22	6	0	4.675106	0.041108	0.006378
23	1	0	3.643341	1.753893	-0.784917
24	6	0	4.562526	-1.277713	0.433965
25	1	0	5.635929	0.545422	0.039795
26	7	0	-0.088376	0.517951	-0.263768
27	6	0	3.321761	-1.911070	0.394386
28	1	0	3.226864	-2.939403	0.729574
29	1	0	5.435467	-1.808971	0.800068
30	35	0	-2.758871	-1.451177	-0.176983
31	1	0	-1.003647	3.164999	1.541061

## 20<sub>R</sub>

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	4.942003	-0.466085	0.550922
2	6	0	2.584221	-0.973359	0.803206
3	6	0	3.494631	-1.054545	-1.439121
4	6	0	2.578772	-1.771898	-0.476805
5	6	0	4.002447	0.108569	-0.535176
6	6	0	3.952157	-1.200983	1.511725
7	1	0	4.308012	-1.681728	-1.829553
8	1	0	2.956730	-0.649240	-2.310465
9	1	0	4.364397	0.986881	-1.066230
10	7	0	2.806672	0.404237	0.284446
11	1	0	4.174050	-2.265365	1.630203
12	1	0	3.943504	-0.739576	2.504823
13	1	0	1.708431	-1.056866	1.444346
14	1	0	5.694763	-1.133177	0.120028
15	6	0	1.818312	1.220009	-0.200711
16	8	0	1.969123	2.070035	-1.060022
17	8	0	0.641486	0.990528	0.457473
18	6	0	-0.466821	1.827853	0.085964
19	1	0	-0.548470	2.642747	0.814212
20	1	0	-0.252505	2.271367	-0.891397
21	6	0	-1.727435	1.003225	0.063837
22	6	0	-1.764793	-0.280308	-0.498514
23	6	0	-2.922657	1.509182	0.575031
24	6	0	-2.963975	-0.980421	-0.533908
25	1	0	-0.856519	-0.729776	-0.889413
26	7	0	-4.091678	0.852491	0.542864
27	1	0	-2.950783	2.494513	1.038192
28	6	0	-4.091820	-0.349064	0.001101
29	1	0	-3.033757	-1.976254	-0.956092

30	17	0	-5.633076	-1.207360	-0.032089
31	1	0	2.288918	-2.814806	-0.549069
32	1	0	5.465439	0.341757	1.069853

## TS<sub>20</sub>

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	4.146866	-1.914182	-0.964587
2	6	0	3.112796	-2.058782	-0.639636
3	6	0	2.024374	-0.660540	1.022091
4	6	0	0.715501	-1.284133	-0.906446
5	6	0	0.629776	-1.125367	0.613371
6	6	0	2.212319	-0.930904	-1.177908
7	6	0	2.980669	-1.879629	0.905733
8	1	0	0.443226	-2.289718	-1.244966
9	1	0	2.782494	-3.041945	-0.987935
10	1	0	0.066239	-0.573035	-1.432173
11	1	0	2.424197	-0.585902	-2.188226
12	7	0	2.453796	0.125359	-0.162078
13	1	0	2.579290	-2.762355	1.412623
14	1	0	3.945281	-1.637660	1.362980
15	1	0	2.102698	-0.106709	1.955453
16	1	0	0.207091	-1.949659	1.185867
17	6	0	-0.797296	1.480779	0.447130
18	6	0	-0.850322	0.271287	1.227459
19	6	0	-1.720338	1.636708	-0.576010
20	6	0	-2.024962	-0.528232	1.056542
21	1	0	-0.375683	0.277663	2.207309
22	7	0	-2.745525	0.795541	-0.825527
23	6	0	-2.874184	-0.233781	0.003108
24	1	0	-2.217244	-1.380329	1.698776
25	6	0	1.916600	1.370219	-0.399055
26	8	0	1.762160	1.872442	-1.492324
27	8	0	1.559748	1.981650	0.781688
28	6	0	0.234898	2.549557	0.712136
29	1	0	0.093113	3.013689	1.693183
30	1	0	0.197076	3.326013	-0.057209
31	1	0	-1.659918	2.503313	-1.232242
32	17	0	-4.272169	-1.282430	-0.267153

## 32<sub>R</sub>

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-3.985960	-2.104883	0.954769
2	6	0	-2.939380	-2.164465	0.643008
3	6	0	-1.948133	-0.684751	-1.007312
4	6	0	-0.617904	-1.201309	0.944192
5	6	0	-0.483427	-1.020119	-0.605799
6	6	0	-2.137526	-0.969350	1.190248
7	6	0	-2.800031	-1.970574	-0.901365
8	1	0	-0.285641	-2.187231	1.282702
9	1	0	-2.535335	-3.118241	0.995267
10	1	0	-0.035239	-0.449340	1.484559
11	1	0	-2.391793	-0.641946	2.197017

12	7	0	-2.446809	0.063391	0.169773
13	1	0	-2.323311	-2.818547	-1.402558
14	1	0	-3.776645	-1.811327	-1.367374
15	1	0	-2.064692	-0.133713	-1.937893
16	1	0	-0.192961	-1.963314	-1.081855
17	6	0	0.652777	1.386768	-0.430179
18	6	0	0.633346	0.018923	-1.077981
19	6	0	1.672936	1.714344	0.430815
20	6	0	1.954904	-0.670101	-0.884281
21	1	0	0.446141	0.143531	-2.159573
22	7	0	2.768858	0.955269	0.698496
23	6	0	2.879903	-0.181067	-0.000464
24	1	0	2.129448	-1.609554	-1.398289
25	6	0	-2.046262	1.356477	0.393418
26	8	0	-1.980104	1.906478	1.471014
27	8	0	-1.708736	1.967558	-0.802267
28	6	0	-0.356814	2.453447	-0.780696
29	1	0	-0.190998	2.822350	-1.800063
30	1	0	-0.269448	3.296891	-0.087619
31	1	0	1.651971	2.672782	0.946820
32	17	0	4.370265	-1.095866	0.262624

## 22<sub>R</sub>

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-2.221931	0.207417	-1.062308
2	6	0	-0.729552	-1.109919	0.316919
3	6	0	-1.384627	1.056230	1.170813
4	6	0	-1.179178	-0.386065	1.561545
5	6	0	-1.083753	0.981065	-0.354977
6	6	0	-1.960280	-1.269599	-0.624859
7	1	0	-2.390626	1.438667	1.392878
8	1	0	-0.665529	1.730407	1.661282
9	1	0	-0.783340	1.920506	-0.813649
10	7	0	-0.004063	-0.026120	-0.401933
11	1	0	-2.809213	-1.725136	-0.106614
12	1	0	-1.702558	-1.901524	-1.481903
13	1	0	-0.150722	-2.021807	0.464675
14	1	0	-3.208064	0.573055	-0.759495
15	6	0	1.319118	0.342360	-0.262178
16	8	0	1.677832	1.512564	-0.373067
17	1	0	-1.589756	-0.868429	2.441940
18	1	0	-2.141680	0.315761	-2.147592
19	6	0	2.293806	-0.773663	-0.063285
20	6	0	3.589297	-0.513082	0.124154
21	1	0	1.929991	-1.797165	-0.086996
22	1	0	4.319298	-1.305072	0.262949
23	1	0	3.940584	0.514602	0.135650

## TS<sub>22</sub>

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	4.146866	-1.914182	-0.964587
2	6	0	3.112796	-2.058782	-0.639636

3	6	0	2.024374	-0.660540	1.022091
4	6	0	0.715501	-1.284133	-0.906446
5	6	0	0.629776	-1.125367	0.613371
6	6	0	2.212319	-0.930904	-1.177908
7	6	0	2.980669	-1.879629	0.905733
8	1	0	0.443226	-2.289718	-1.244966
9	1	0	2.782494	-3.041945	-0.987935
10	1	0	0.066239	-0.573035	-1.432173
11	1	0	2.424197	-0.585902	-2.188226
12	7	0	2.453796	0.125359	-0.162078
13	1	0	2.579290	-2.762355	1.412623
14	1	0	3.945281	-1.637660	1.362980
15	1	0	2.102698	-0.106709	1.955453
16	1	0	0.207091	-1.949659	1.185867
17	6	0	-0.797296	1.480779	0.447130
18	6	0	-0.850322	0.271287	1.227459
19	6	0	-1.720338	1.636708	-0.576010
20	6	0	-2.024962	-0.528232	1.056542
21	1	0	-0.375683	0.277663	2.207309
22	7	0	-2.745525	0.795541	-0.825527
23	6	0	-2.874184	-0.233781	0.003108
24	1	0	-2.217244	-1.380329	1.698776
25	6	0	1.916600	1.370219	-0.399055
26	8	0	1.762160	1.872442	-1.492324
27	8	0	1.559748	1.981650	0.781688
28	6	0	0.234898	2.549557	0.712136
29	1	0	0.093113	3.013689	1.693183
30	1	0	0.197076	3.326013	-0.057209
31	1	0	-1.659918	2.503313	-1.232242
32	17	0	-4.272169	-1.282430	-0.267153

### 37<sub>R</sub>

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	2.548866	-1.769894	-0.125743
2	6	0	2.248565	-0.779465	0.227333
3	6	0	0.561300	0.488900	-0.957601
4	6	0	0.488440	0.560800	1.440149
5	6	0	0.152531	1.443110	0.189771
6	6	0	0.822726	-0.824052	0.796602
7	6	0	2.078620	0.212790	-0.965056
8	1	0	1.328612	0.959576	2.018058
9	1	0	2.979629	-0.442973	0.969178
10	1	0	-0.368058	0.486591	2.119945
11	1	0	0.587146	-1.691414	1.414310
12	7	0	0.021173	-0.804752	-0.465706
13	1	0	2.652784	1.136917	-0.840190
14	1	0	2.383953	-0.245259	-1.909947
15	1	0	0.149733	0.764469	-1.932685
16	1	0	0.701479	2.390519	0.188899
17	6	0	-2.089236	0.424278	-0.254549
18	6	0	-1.359112	1.701702	0.032944
19	1	0	-1.537425	2.427517	-0.778453
20	6	0	-1.390144	-0.844861	-0.256395
21	8	0	-1.963432	-1.906664	-0.003567
22	1	0	-3.174382	0.399749	-0.292801
23	1	0	-1.775228	2.171555	0.938718



**21<sub>R</sub>**

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	3.265003	1.498860	-1.261251
2	6	0	3.300083	0.847751	-0.383426
3	6	0	1.400316	0.337907	1.033085
4	6	0	2.878577	-1.496570	0.474006
5	6	0	2.100022	-0.870095	1.604705
6	6	0	2.575224	-0.488929	-0.673176
7	6	0	2.465531	1.448917	0.793138
8	1	0	3.953184	-1.601066	0.677988
9	1	0	4.351078	0.686966	-0.124051
10	1	0	2.502690	-2.496567	0.207029
11	1	0	2.680060	-0.885335	-1.680746
12	7	0	1.180421	-0.105465	-0.370716
13	6	0	0.118441	-0.796888	-0.877135
14	8	0	0.228138	-1.616689	-1.786074
15	1	0	3.058816	1.637772	1.692452
16	1	0	1.974073	2.382045	0.500884
17	1	0	0.495793	0.671209	1.540539
18	1	0	2.284565	-1.030107	2.661438
19	6	0	-1.248435	-0.535008	-0.285152
20	6	0	-2.020852	-1.666975	0.005648
21	6	0	-1.877479	0.705495	-0.078387
22	6	0	-3.304495	-1.529540	0.523299
23	1	0	-1.593041	-2.644938	-0.190871
24	7	0	-3.098625	0.858615	0.403863
25	6	0	-3.795939	-0.240297	0.714918
26	1	0	-3.911143	-2.396448	0.764420
27	1	0	-4.790500	-0.070715	1.121866
28	17	0	-1.071424	2.212658	-0.527192

**TS to form 33**

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-3.055401	3.194557	-0.301152
2	6	0	-2.042065	3.167776	-0.709389
3	6	0	-0.110244	2.217660	0.410804
4	6	0	-0.351061	1.754447	-1.952222
5	6	0	0.668449	2.150404	-0.890887
6	6	0	-1.662491	1.722349	-1.113066
7	6	0	-0.981305	3.506515	0.388085
8	1	0	-0.408393	2.459909	-2.790356
9	1	0	-2.002003	3.845958	-1.567339
10	1	0	-0.145547	0.760272	-2.377630
11	1	0	-2.472707	1.127516	-1.533167
12	7	0	-1.159638	1.201839	0.176601
13	6	0	-1.115924	-0.074101	0.637043
14	8	0	-0.269805	-0.484284	1.432790
15	1	0	-0.385716	4.393466	0.152414
16	1	0	-1.455440	3.662938	1.362828
17	1	0	0.448352	2.037039	1.328027
18	1	0	1.419108	2.908698	-1.102848
19	6	0	-2.181546	-1.024961	0.134206

20	6	0	-1.752183	-2.238905	-0.416588
21	6	0	-3.573643	-0.863274	0.253278
22	6	0	-2.680996	-3.178158	-0.856317
23	1	0	-0.686540	-2.431352	-0.489779
24	7	0	-4.471446	-1.745448	-0.148811
25	6	0	-4.033569	-2.880279	-0.707317
26	1	0	-2.365071	-4.118960	-1.295388
27	1	0	-4.803681	-3.574937	-1.035819
28	17	0	-4.244644	0.572337	1.033101
29	1	0	1.813653	0.828701	-0.606828
30	50	0	3.019815	-0.382207	0.034466
31	6	0	2.315699	-2.408191	-0.194889
32	1	0	1.465806	-2.567172	0.475040
33	1	0	2.003163	-2.610933	-1.224866
34	1	0	3.103255	-3.123268	0.066800
35	6	0	4.873564	-0.161113	-1.057044
36	1	0	4.728236	-0.352477	-2.125390
37	1	0	5.276752	0.850754	-0.944571
38	1	0	5.623797	-0.867668	-0.684694
39	6	0	3.360184	0.031677	2.120349
40	1	0	3.764039	1.039053	2.265520
41	1	0	2.412177	-0.048716	2.660072
42	1	0	4.069168	-0.684272	2.549993

### TS<sub>21A</sub>

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	3.793459	-1.640223	0.594720
2	6	0	3.333751	-0.685841	0.862862
3	6	0	2.091554	0.616909	-0.762146
4	6	0	1.195152	0.505926	1.461779
5	6	0	1.336459	1.435084	0.268015
6	6	0	1.800197	-0.819661	0.883575
7	6	0	3.543990	0.373325	-0.260701
8	1	0	1.748591	0.868567	2.337372
9	1	0	3.732224	-0.370849	1.832335
10	1	0	0.152971	0.377859	1.778248
11	1	0	1.414902	-1.738055	1.328504
12	7	0	1.521309	-0.743807	-0.589753
13	6	0	0.139312	-1.009750	-0.937385
14	8	0	-0.164686	-2.112040	-1.333363
15	1	0	4.006676	1.299080	0.096041
16	1	0	4.157446	-0.021382	-1.075855
17	1	0	2.047173	0.973622	-1.793625
18	1	0	1.524136	2.498362	0.403972
19	6	0	-0.867578	0.068979	-0.652909
20	6	0	-0.519913	1.445947	-0.857889
21	6	0	-2.054944	-0.175982	0.056335
22	6	0	-1.431885	2.439090	-0.414986
23	1	0	0.121451	1.702201	-1.694913
24	7	0	-2.877457	0.760205	0.517628
25	6	0	-2.556880	2.046574	0.284357
26	1	0	-1.245722	3.488450	-0.621714
27	1	0	-3.265759	2.780932	0.661828
28	17	0	-2.554841	-1.816508	0.455260

### TS<sub>21B</sub>

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	3.699774	-1.623689	-0.886890
2	6	0	3.440395	-0.578844	-0.695833
3	6	0	1.167814	0.223824	-1.022317
4	6	0	2.350350	1.052371	0.892461
5	6	0	1.292102	1.451474	-0.141567
6	6	0	2.564500	-0.464718	0.561194
7	6	0	2.486971	-0.027380	-1.800089
8	1	0	3.271438	1.639538	0.787596
9	1	0	4.368977	-0.007543	-0.602112
10	1	0	2.011694	1.183250	1.929013
11	1	0	2.850133	-1.086771	1.407839
12	7	0	1.231279	-0.846371	0.012581
13	6	0	0.172094	-0.950161	0.927412
14	8	0	0.225035	-1.639900	1.927300
15	1	0	2.854812	0.889338	-2.271419
16	1	0	2.319367	-0.765268	-2.590415
17	1	0	0.273524	0.175433	-1.642358
18	1	0	1.301538	2.452003	-0.570101
19	6	0	-0.938810	0.013513	0.597923
20	6	0	-2.086250	-0.261040	-0.129458
21	6	0	-0.600069	1.394347	0.835232
22	6	0	-2.637596	1.941002	-0.362086
23	1	0	-3.350224	2.662908	-0.755768
24	1	0	-0.036894	1.636068	1.734542
25	7	0	-2.934910	0.648004	-0.601407
26	6	0	-1.533645	2.362191	0.358916
27	1	0	-1.385119	3.417846	0.565413
28	17	0	-2.477707	-1.941460	-0.501923

# TS<sub>21</sub>A

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-4.083660	-0.895382	0.022126
2	6	0	-3.353764	-0.447762	-0.657193
3	6	0	-1.548612	0.958590	0.168758
4	6	0	-1.016608	-0.572910	-1.594205
5	6	0	-0.687881	0.809920	-1.062024
6	6	0	-1.978145	-1.109969	-0.475873
7	6	0	-3.045854	1.026247	-0.261728
8	1	0	-1.497967	-0.535485	-2.580325
9	1	0	-3.726500	-0.551721	-1.681015
10	1	0	-0.126909	-1.205903	-1.705500
11	1	0	-1.987852	-2.193153	-0.349662
12	7	0	-1.504849	-0.401592	0.763174
13	6	0	-0.284393	-0.951653	1.278474
14	8	0	-0.336004	-1.880227	2.061753
15	1	0	-3.194888	1.736900	-1.080431
16	1	0	-3.656369	1.351726	0.585650
17	1	0	-1.269410	1.742866	0.865728
18	1	0	-0.444665	1.639731	-1.719459
19	6	0	1.017152	-0.563476	0.632471
20	6	0	1.317769	0.685374	-0.010904
21	6	0	1.861718	-1.631237	0.324640
22	17	0	1.167699	2.206488	0.957054
23	1	0	1.667984	-2.583323	0.809502

24	6	0	2.869624	-1.493223	-0.632485
25	1	0	3.533609	-2.314928	-0.878778
26	7	0	2.257343	0.804759	-0.958409
27	6	0	2.963682	-0.268291	-1.303733
28	1	0	3.668191	-0.131624	-2.122318

### TS<sub>21</sub>B

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	4.021655	-0.993241	0.495437
2	6	0	3.422047	-0.513164	-0.282962
3	6	0	1.067049	-1.070686	-0.554558
4	6	0	1.674060	1.224870	-0.814744
5	6	0	0.669753	0.184057	-1.295116
6	6	0	2.407445	0.459172	0.338105
7	6	0	2.484265	-1.543139	-0.982800
8	1	0	2.354070	1.529147	-1.622084
9	1	0	4.101367	-0.007994	-0.976074
10	1	0	1.193938	2.137317	-0.448043
11	1	0	2.770680	1.083824	1.152711
12	7	0	1.349832	-0.490109	0.791915
13	6	0	0.279125	0.024758	1.542257
14	8	0	0.429541	0.642898	2.578122
15	1	0	2.588440	-1.553917	-2.072073
16	1	0	2.662512	-2.559995	-0.619802
17	1	0	0.327420	-1.869501	-0.539664
18	1	0	0.326819	0.170079	-2.326487
19	6	0	-1.036976	-0.262315	0.867957
20	6	0	-1.801280	-1.380004	1.151644
21	6	0	-1.317766	0.454464	-0.357057
22	6	0	-2.769718	-1.813330	0.233583
23	1	0	-1.608305	-1.941566	2.062435
24	7	0	-2.228054	0.007418	-1.245090
25	6	0	-2.881061	-1.120319	-0.979490
26	1	0	-3.395929	-2.675657	0.436494
27	1	0	-3.564340	-1.466693	-1.753196
28	17	0	-1.308751	2.265745	-0.261372

### 23<sub>R</sub>

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-2.756992	2.360313	0.603615
2	6	0	-3.083259	1.317545	0.654932
3	6	0	-2.581419	-0.351309	-1.017119
4	6	0	-2.425543	-1.032817	1.291056
5	6	0	-2.903620	-1.477614	-0.065489
6	6	0	-1.881224	0.386084	0.934241
7	6	0	-3.576265	0.813664	-0.739349
8	1	0	-3.216877	-1.000230	2.053439
9	1	0	-3.849386	1.242549	1.433152
10	1	0	-1.634540	-1.682009	1.699950
11	1	0	-1.143982	0.784003	1.635182
12	7	0	-1.342270	0.245377	-0.446054
13	6	0	-0.134266	-0.565031	-0.589657

14	1	0	-4.616282	0.474184	-0.732300
15	1	0	-3.472673	1.589527	-1.505182
16	1	0	-2.479410	-0.618240	-2.072412
17	1	0	-3.609896	-2.279485	-0.252543
18	6	0	1.124462	0.227395	-0.284983
19	6	0	1.133251	1.625085	-0.290398
20	6	0	2.363468	-0.378317	-0.013122
21	6	0	2.308940	2.324620	-0.020601
22	1	0	0.202038	2.137483	-0.509274
23	7	0	3.489510	0.255704	0.248467
24	6	0	3.462901	1.595402	0.249001
25	1	0	2.328460	3.410182	-0.020197
26	1	0	4.406064	2.089401	0.472354
27	17	0	2.482141	-2.149227	-0.027049
28	1	0	-0.086846	-0.906162	-1.632995
29	1	0	-0.141321	-1.480477	0.019076

### TS to yield 3

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	3.463919	3.463383	0.334821
2	6	0	2.405420	3.556834	0.068967
3	6	0	1.093874	1.827925	-1.006498
4	6	0	0.035330	3.052030	0.773042
5	6	0	-0.204163	2.502056	-0.624593
6	6	0	1.516811	2.658668	0.983606
7	6	0	2.117156	2.968066	-1.345110
8	1	0	-0.129471	4.134004	0.852470
9	1	0	2.143551	4.616577	0.152508
10	1	0	-0.600484	2.562819	1.524623
11	1	0	1.834451	2.606746	2.028338
12	7	0	1.528479	1.331523	0.325113
13	1	0	1.694836	3.701454	-2.038849
14	1	0	3.025332	2.568501	-1.813711
15	1	0	1.018972	1.038289	-1.758654
16	1	0	-0.754184	3.074750	-1.367941
17	6	0	2.636191	-0.817833	-0.110825
18	6	0	3.088298	-1.193162	-1.378837
19	6	0	2.028171	-1.843062	0.638464
20	6	0	2.911942	-2.497664	-1.841902
21	1	0	3.582597	-0.451655	-2.002307
22	7	0	1.846035	-3.083489	0.226092
23	6	0	2.276984	-3.406426	-1.001772
24	1	0	3.257147	-2.798839	-2.825887
25	1	0	2.105509	-4.435598	-1.309428
26	17	0	1.469810	-1.507669	2.280602
27	1	0	-1.396780	1.183760	-0.449337
28	50	0	-2.556558	-0.180299	-0.151438
29	6	0	-2.746675	-0.542554	1.966091
30	1	0	-1.780013	-0.837167	2.385929
31	1	0	-3.092761	0.354289	2.490253
32	1	0	-3.464816	-1.347579	2.156882
33	6	0	-4.492276	0.352997	-0.954781
34	1	0	-4.889653	1.246763	-0.462519
35	1	0	-4.427965	0.556776	-2.028798
36	1	0	-5.208647	-0.462702	-0.806685
37	6	0	-1.889384	-1.985989	-1.127383
38	1	0	-1.711652	-1.817001	-2.194590

39	1	0	-0.963504	-2.354948	-0.675998
40	1	0	-2.650125	-2.768554	-1.030152
41	6	0	2.795724	0.603058	0.384544
42	1	0	3.612098	1.075528	-0.189106
43	1	0	3.110739	0.589849	1.433273

### TS<sub>23</sub> to form 38<sub>R</sub> *exo*

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	4.549335	0.086983	0.962206
2	6	0	3.819354	-0.598711	0.523484
3	6	0	1.445886	-0.296467	0.904371
4	6	0	2.128158	-0.960789	-1.299295
5	6	0	1.000051	-1.124642	-0.290252
6	6	0	3.011017	0.109826	-0.579889
7	6	0	2.697458	-0.952762	1.548010
8	1	0	2.667743	-1.899221	-1.482409
9	1	0	4.355204	-1.476501	0.148565
10	1	0	1.783467	-0.610368	-2.282345
11	1	0	3.599087	0.743959	-1.247730
12	7	0	2.063116	0.893083	0.255233
13	1	0	2.565814	-2.030084	1.689618
14	1	0	2.892341	-0.504975	2.527332
15	1	0	0.661326	-0.045717	1.619248
16	1	0	0.487022	-2.076638	-0.172772
17	6	0	-0.306516	1.275725	-0.415305
18	6	0	-1.237381	1.788074	0.476768
19	6	0	-0.632932	0.057428	-1.091675
20	6	0	-2.456228	1.129625	0.684175
21	1	0	-1.013063	2.696582	1.031817
22	7	0	-1.836206	-0.572308	-0.910054
23	6	0	-2.657552	-0.063167	-0.026816
24	1	0	-3.210006	1.509635	1.362829
25	6	0	1.113607	1.783217	-0.475533
26	1	0	1.163626	2.783936	-0.029714
27	1	0	1.445905	1.882072	-1.518376
28	1	0	-0.174109	-0.158476	-2.053488
29	17	0	-4.171270	-0.942986	0.251807

### TS<sub>23</sub> to form 38<sub>R</sub> *endo*

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-4.442383	0.143906	1.083561
2	6	0	-3.583979	-0.527983	1.000299
3	6	0	-2.172639	-0.481276	-0.968287
4	6	0	-1.094069	-0.772710	1.158289
5	6	0	-0.984199	-1.160510	-0.303355
6	6	0	-2.264496	0.267370	1.092560
7	6	0	-3.483377	-1.131720	-0.436782
8	1	0	-1.340533	-1.630733	1.798196
9	1	0	-3.666189	-1.290145	1.781579
10	1	0	-0.168649	-0.341221	1.555640
11	1	0	-2.240405	1.041345	1.863728
12	7	0	-2.231852	0.831353	-0.283490

13	6	0	-1.161020	1.779396	-0.636366
14	1	0	-3.428915	-2.224885	-0.442002
15	1	0	-4.331194	-0.831423	-1.060110
16	1	0	-2.126648	-0.395277	-2.057736
17	1	0	-0.640000	-2.148083	-0.602148
18	6	0	0.252174	1.257248	-0.475729
19	6	0	0.616741	0.059346	-1.163883
20	6	0	1.146291	1.759088	0.457191
21	1	0	0.896735	2.654604	1.023014
22	6	0	2.370211	1.112774	0.684618
23	1	0	3.098158	1.486755	1.394150
24	7	0	1.819775	-0.558100	-0.968494
25	6	0	2.610054	-0.056741	-0.049662
26	1	0	-1.298528	2.679246	-0.025775
27	1	0	-1.343303	2.071046	-1.679706
28	17	0	4.132651	-0.916419	0.241031
29	1	0	0.151175	-0.174472	-2.119385

**TS<sub>23</sub>' to form 38'<sub>R</sub> *exo***

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	-4.549378	0.181422	-1.014998
2	6	0	-3.852917	-0.524808	-0.555152
3	6	0	-1.464361	-0.309501	-0.899744
4	6	0	-2.206990	-0.925808	1.299806
5	6	0	-1.067943	-1.143110	0.310899
6	6	0	-3.037808	0.168598	0.553156
7	6	0	-2.726951	-0.932381	-1.555072
8	1	0	-2.782696	-1.842007	1.484255
9	1	0	-4.427044	-1.377622	-0.179034
10	1	0	-1.867365	-0.573733	2.283953
11	1	0	-3.613129	0.830510	1.204811
12	7	0	-2.049802	0.906010	-0.273781
13	6	0	-1.080298	1.777258	0.452676
14	1	0	-2.631099	-2.015712	-1.679679
15	1	0	-2.888770	-0.492597	-2.543757
16	1	0	-0.658886	-0.095340	-1.602981
17	1	0	-0.622901	-2.129587	0.192768
18	6	0	0.314689	1.204074	0.441234
19	6	0	1.280586	1.683187	-0.427608
20	6	0	0.575755	-0.030385	1.123231
21	6	0	2.705483	-0.036711	-0.008623
22	1	0	0.099194	-0.220648	2.082008
23	7	0	2.474219	1.093811	-0.658550
24	6	0	1.847524	-0.630955	0.907265
25	1	0	2.144803	-1.523673	1.445894
26	1	0	-1.435057	1.925311	1.482139
27	1	0	-1.074546	2.763498	-0.026696
28	1	0	1.098503	2.599565	-0.988036
29	17	0	4.265696	-0.813228	-0.321573

**TS<sub>23</sub>' to form 38'<sub>R</sub> *endo***

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z

1	1	0	4.419983	0.206269	-1.166811
2	6	0	3.586789	-0.490138	-1.040977
3	6	0	2.230906	-0.427666	0.966055
4	6	0	1.103932	-0.821236	-1.119017
5	6	0	1.046926	-1.168113	0.356837
6	6	0	2.239837	0.259045	-1.117565
7	6	0	3.545139	-1.054961	0.414899
8	1	0	1.363601	-1.690498	-1.737564
9	1	0	3.672931	-1.271753	-1.802299
10	1	0	0.153545	-0.434451	-1.502704
11	1	0	2.166550	1.007726	-1.909864
12	7	0	2.227677	0.862990	0.241776
13	1	0	3.525103	-2.148850	0.452594
14	1	0	4.399955	-0.711438	1.005285
15	1	0	2.213678	-0.310412	2.053654
16	1	0	0.780241	-2.172251	0.682326
17	6	0	-0.256953	1.201521	0.494794
18	6	0	-0.558572	0.000762	1.214158
19	6	0	-1.181627	1.650934	-0.431144
20	6	0	-1.828425	-0.592828	0.987448
21	1	0	-0.075965	-0.187080	2.171134
22	7	0	-2.375309	1.065446	-0.679886
23	6	0	-2.645080	-0.029226	0.014443
24	1	0	-2.154033	-1.460611	1.549529
25	6	0	1.134667	1.785615	0.597558
26	1	0	1.220970	2.668957	-0.045457
27	1	0	1.337137	2.118042	1.624944
28	17	0	-4.207378	-0.796236	-0.312348
29	1	0	-0.970085	2.541060	-1.023009

## 24<sub>R</sub>

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	2.321939	2.151161	-0.637663
2	6	0	2.704979	0.354690	0.838572
3	6	0	2.860917	-0.080965	-1.552322
4	6	0	3.557516	-0.423555	-0.199683
5	6	0	1.699669	0.858838	-1.086474
6	6	0	2.984366	1.872205	0.689218
7	1	0	3.522843	0.430206	-2.258125
8	1	0	2.461769	-0.976948	-2.033020
9	1	0	0.850443	0.932776	-1.768079
10	7	0	1.324589	0.322704	0.264024
11	1	0	4.059588	2.097724	0.705347
12	1	0	2.520434	2.434887	1.513387
13	1	0	2.730326	-0.030507	1.856529
14	1	0	4.608505	-0.118105	-0.169926
15	6	0	-1.235401	-0.462157	0.176416
16	6	0	-1.990625	-0.888932	-0.913092
17	6	0	-1.768216	0.422615	1.119155
18	6	0	-3.294079	-0.411301	-1.064963
19	1	0	-1.561029	-1.588360	-1.622067
20	6	0	-3.850623	0.480859	-0.142256
21	1	0	-3.886646	-0.742338	-1.914148
22	16	0	0.422674	-1.106063	0.403896
23	8	0	0.670845	-2.058998	-0.692191
24	8	0	0.597272	-1.536217	1.796835
25	1	0	3.514398	-1.497618	0.001382



26	1	0	2.565308	2.971081	-1.303980
27	6	0	-3.067172	0.887744	0.951672
28	1	0	-3.485107	1.576925	1.681853
29	1	0	-1.169273	0.737908	1.967004
30	6	0	-5.259722	0.998414	-0.306652
31	1	0	-5.883963	0.730786	0.554612
32	1	0	-5.274141	2.092468	-0.385722
33	1	0	-5.734594	0.591209	-1.204275

## TS<sub>24</sub>

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	3.930005	-0.920157	-1.241587
2	6	0	3.028765	-1.478691	-0.976805
3	6	0	1.719242	-0.861438	0.976452
4	6	0	0.519215	-1.526332	-1.004606
5	6	0	0.450395	-1.563794	0.514589
6	6	0	1.771088	-0.620732	-1.233218
7	6	0	2.952768	-1.717775	0.566017
8	1	0	0.660482	-2.523082	-1.441791
9	1	0	3.013768	-2.406258	-1.557372
10	1	0	-0.386032	-1.106669	-1.456933
11	1	0	1.776362	-0.035673	-2.152262
12	7	0	1.850499	0.244424	-0.016436
13	1	0	2.815520	-2.770355	0.832789
14	1	0	3.849796	-1.351448	1.073565
15	1	0	1.738582	-0.502781	2.005620
16	1	0	0.111221	-2.463514	1.024365
17	6	0	-0.814519	0.903065	0.175221
18	6	0	-1.081781	-0.136163	1.117129
19	6	0	-1.693047	1.192677	-0.857249
20	6	0	-2.360878	-0.761174	1.035308
21	1	0	-0.588287	-0.103605	2.084402
22	6	0	-3.256145	-0.472294	0.011755
23	1	0	-2.633165	-1.491857	1.793177
24	16	0	0.830330	1.588660	0.179605
25	8	0	0.997376	2.421377	-1.013537
26	8	0	1.122149	2.094350	1.523672
27	6	0	-4.588537	-1.178017	-0.081082
28	1	0	-5.416502	-0.459787	-0.112734
29	1	0	-4.653015	-1.781872	-0.995104
30	1	0	-4.751615	-1.844047	0.771473
31	6	0	-2.917575	0.519907	-0.934728
32	1	0	-3.618007	0.767595	-1.727962
33	1	0	-1.418032	1.942739	-1.592057

## 40<sub>R</sub>

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	1	0	3.940563	-1.002976	-1.147827
2	6	0	3.002552	-1.525411	-0.943489
3	6	0	1.669622	-0.837809	0.966745
4	6	0	0.501869	-1.452965	-1.046657
5	6	0	0.308424	-1.419151	0.501239

6	6	0	1.800208	-0.608183	-1.238730
7	6	0	2.829007	-1.787604	0.587684
8	1	0	0.638427	-2.470877	-1.424734
9	1	0	2.976454	-2.439815	-1.544010
10	1	0	-0.355940	-1.022978	-1.570172
11	1	0	1.859690	-0.027392	-2.158718
12	7	0	1.891842	0.259365	-0.021338
13	1	0	2.580286	-2.828941	0.817384
14	1	0	3.734050	-1.527462	1.142401
15	1	0	1.690555	-0.473041	1.994250
16	1	0	0.119241	-2.410143	0.928617
17	6	0	-0.750325	0.854017	0.173346
18	6	0	-0.864059	-0.457006	0.913660
19	6	0	-1.775539	1.405984	-0.547734
20	6	0	-2.219322	-1.079101	0.718513
21	1	0	-0.728547	-0.268905	1.996148
22	6	0	-3.238353	-0.500057	0.014493
23	1	0	-2.377552	-2.043357	1.198475
24	16	0	0.863834	1.596936	0.163994
25	8	0	1.007160	2.438877	-1.025854
26	8	0	1.148306	2.119682	1.504444
27	1	0	-1.604409	2.333117	-1.087446
28	6	0	-3.029825	0.766374	-0.616382
29	1	0	-3.837817	1.226592	-1.177590
30	6	0	-4.586332	-1.169457	-0.116873
31	1	0	-5.380898	-0.537236	0.298603
32	1	0	-4.837873	-1.349261	-1.169521
33	1	0	-4.611753	-2.130116	0.405986

---